

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

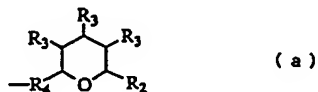
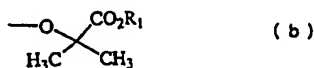
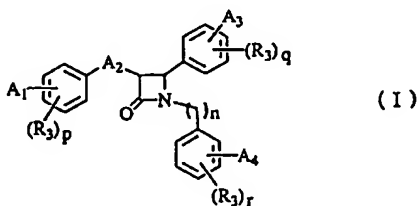
(10) 国際公開番号  
WO 02/066464 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 405/10, A61K 31/351, 45/00, A61P 3/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/01481
- (22) 国際出願日: 2002 年 2 月 20 日 (20.02.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-48202 2001 年 2 月 23 日 (23.02.2001) JP  
特願2001-128031 2001 年 4 月 25 日 (25.04.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 壽製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町 大字 坂城 6 3 5 1 番地 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富山 泰 (TOMIYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町 大字 坂城 1 1 1 3 番地 Nagano (JP). 横田 昌幸 (YOKOTA, Masayuki) [JP/JP]; 〒387-0023 長野県 更埴市 八幡 2 6 7 1-1 0 Nagano (JP). 野田 淳 (NODA, Atsushi) [JP/JP]; 〒380-0816 長野県 長野市 三輪田町 1 3 1 0-4 5 1 Nagano (JP). 大野 晃 (OHNO, Akira) [JP/JP]; 〒389-0604 長野県 埴科郡 坂城町 大字 網掛 9 8 3 Nagano (JP).
- (74) 代理人: 田中 宏, 外 (TANAKA, Hiroshi et al.); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目 1 9 番 1 4 号 邦楽ビル 7 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, ID, IN, JP, KR, MX, RU, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[続葉有]

(54) Title:  $\beta$ -LACTAM COMPOUNDS, PROCESS FOR REPRODUCING THE SAME AND SERUM CHOLESTEROL-LOWERING AGENTS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称:  $\beta$ -ラクタム化合物及びその製造方法並びにこれを含有する血清コレステロール低下剤



(57) Abstract: Novel  $\beta$ -lactam compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as serum cholesterol-lowering agents: (I) wherein  $A_1$ ,  $A_3$  and  $A_4$  represent each hydrogen, halogeno,  $C_{1-3}$  alkyl,  $C_{1-3}$  alkoxy,  $-COOR_1$ , a group represented by the following general formula (b); (b) (wherein  $R_1$  represents hydrogen or  $C_{1-3}$  alkyl), a group represented by the following general formula (a); (a) [wherein  $R_2$  represents  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OC(O)-R_1$  or  $-CO_2-R_1$ ;  $R_3$  represents  $-OH$  or  $-OC(O)-R_1$ ;  $R_4$  represents  $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$  (wherein  $k$  and  $l$  are each 0 or an integer of 1 or above provided that  $k+l$  is an integer not more than 10; and  $R_5$  represents a single bond,  $-CH=CH-$ ,  $-OCH_2-$ ,

[続葉有]

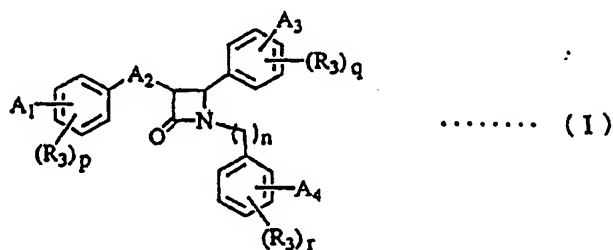


[続葉有]

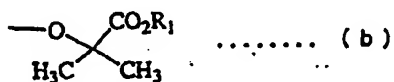
carbonyl or  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ; provided that at least one of  $A_1$ ,  $A_3$  and  $A_4$  is a group represented by the above formula (a);  $A_2$  represents  $\text{C}_{1-5}$  alkyl,  $\text{C}_{1-5}$  alkoxy,  $\text{C}_{1-5}$  alkenyl,  $\text{C}_{1-5}$  hydroxyalkyl or  $\text{C}_{1-5}$  carbonylalkyl; and  $n$ ,  $p$ ,  $q$  and  $r$  are each an integer of 0, 1 or 2.

(57) 要約:

下記一般式 (I) で示される新規の  $\beta$ -ラクタム化合物である。血清コレステロール低下剤として有用である。

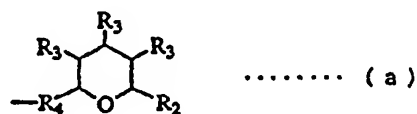


〔式中、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、水素原子、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ基、 $-\text{COOR}_1$ 、次式 (b) :



(式中、 $R_1$ は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基である。)

で示す基、又は次式 (a) :



〔式中、 $R_2$ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{R}_1$ 基又は $-\text{CO}-\text{R}_1$ 基、 $R_3$ は $-\text{OH}$ 基又は $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}_1$ 基、 $R_4$ は $-(\text{CH}_2)_k\text{R}_5$  ( $\text{CH}_2$ ) $_l-$  (但し、 $k$ と $l$ は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。)、また $R_5$ は結合を表し、単結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、カルボニル基又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ である。〕で示す基であり、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ のいずれか1つは必ず上記 (a) 式で示す基である。

$A_2$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル鎖、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ鎖、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルケニル鎖、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のカルボニルアルキル鎖である。

$n$ 、 $p$ 、 $q$ 及び $r$ は0、1又は2の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。



添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書・説明書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

$\beta$ -ラクタム化合物及びその製造方法並びにこれを含有する血清コレステロール低下剤

## 技術分野

本発明は、新規 $\beta$ -ラクタム化合物及びその製造方法、並びに該化合物を含有する血清コレステロール低下剤に関する。

## 背景技術

高コレステロール血症は、動脈硬化性疾患の大きなリスクファクターであることが知られており、現代の死因の上位を占める心疾患との関連性も報告されている（例えば、Lipid Research Clinics Program., J. Am. Med. Assoc., 1984, 251, 351及び365）。近年、HMG-CoA還元酵素阻害剤が血清コレステロール低下剤として臨床使用されている。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害剤は強力な血清コレステロール低下作用を有してはいるものの、安全性に問題があるとも考えられている（例えば、Mevacor in Physician's Desk Reference, 49th ED, Medical Economics Data Production Company, 1995, 1584）。このため、高活性で、より安全な血清コレステロール低下剤が求められている。

天然物の配糖体の中には、血清コレステロール低下作用を有する化合物が報告されている（例えば、M.A. Farboodniay Jahromi et al., J. Nat. Prod., 1993, 56, 989., K.R. Price, The Chemistry and Biological Significance of Saponins in Foods and Feeding Stuffs. CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, CRC Press, 1987,

26,27)。これらの配糖体は、小腸内でのコレステロールの吸収を防ぐことにより、血清コレステロールを低下させると推測されている（例えばP.A.McCarthy et al., J.Med.Chem., 1996, 39, 1935）。また、血清コレステロールを低下させる $\beta$ -ラクタム化合物も報告されている（例えば、S.B.Rosenblum et al., J.Med.Chem., 1998, 41, 973, B.Ram et al., Indian J. Chem., 1990, 29B, 1134. メルク社USP498, 3597）。

これらの $\beta$ -ラクタム化合物は、それ自身、弱いコレステロール吸収阻害作用を有するが、グルクロン酸抱合を受けることにより更に強力なコレステロール吸収阻害作用を示す。 $\beta$ -ラクタム化合物は、経口投与されると、その多くは小腸からの吸収過程で速やかにグルクロン酸抱合を受け、 $O$ -グルクロン酸抱合体となり、肝臓を通して胆管より小腸に分泌される。この $\beta$ -ラクタム化合物- $O$ -グルクロン酸抱合体は、作用部位である小腸上皮に留まり、コレステロールの吸収を阻害する（例えば、M.van Heek et al., Brit.J.Pharmacol., 2000, 129, 1748, J.Pharmacol.Exp. Ther., 1997, 283, 157）。

前出の $\beta$ -ラクタム化合物が、グルクロン酸抱合されることにより小腸においてコレステロール吸収阻害作用を示すことから、予め、同一分子内に、 $\beta$ -ラクタム構造といくつかの糖とを- $O$ -結合させた化合物のコレステロール低下作用も報告されている（例えばW.D.Vaccaro et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 1998, 8, 313）。しかし、経口投与された場合、この化合物は小腸に存在するグリコシダーゼにより容易に- $O$ -グリコシド結合が加水分解されて、小腸でのコレステロール吸収阻害作用が減弱することが予想される。作用部位が小腸上皮であることを考えると、より良いコレステロール吸収阻害剤としては、小腸のみに作用して、高い活性と長い持続性を有することが必要であ

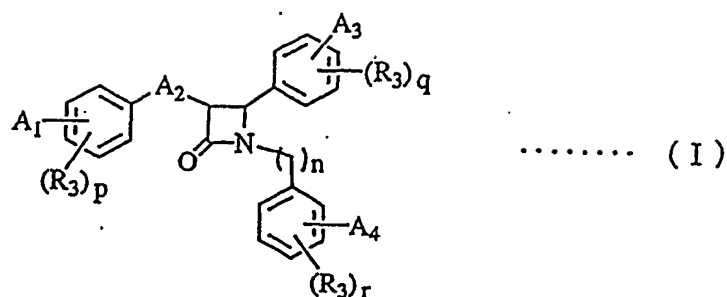
る。このことは、化合物が小腸で吸収されることにより副作用を発現する可能性が高いため、小腸で吸収されず、小腸上皮にてコレステロール吸収阻害作用を発現した後、そのまま体外に排泄されることも意味している。

本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、同一分子内に $\beta$ -ラクタム構造とグルコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定なC-配糖体部分を有する血清コレステロール低下剤を提供すること、すなわち血清コレステロール低下剤として有用な $\beta$ -ラクタムとC-配糖体とのハイブリッド分子を提供することを目的とする。

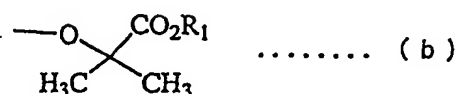
#### 発明の開示

本発明者らは、上記した従来技術を踏まえて、 $\beta$ -ラクタム化合物をグリコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定な糖誘導体として有用なC-配糖体（例えばR.J.Linhardt et al., Tetrahedron, 1998, 54, 9913, D.E Levy, The Chemistry of C-Glycosides; Elsevier Science; Oxford, 1995., M.H.D.Postema, C-Glycoside Synthesis. CRC Press; Boca Raton, 1995）としたハイブリッド分子とすることで、（１）小腸に存在するグルコシダーゼによる代謝に安定であることから、長時間小腸上皮に留まることが可能であり、（２）小腸上皮からの吸収がわずかとなり、副作用が軽減されるものと考えた。そこで、本発明者らは新規 $\beta$ -ラクタム化合物について、血清コレステロール低下剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式（Ⅰ）で示される新規 $\beta$ -ラクタム化合物が、優れた高コレステロール低下作用を有することを見い出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式（Ⅰ）：

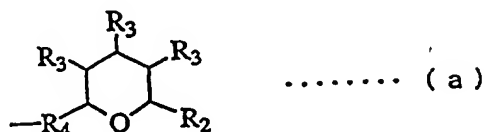


[式中、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式 (b) :



(式中、 $R_1$ は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)

で示す基、又は次式 (a) :



[式中、 $R_2$ は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 $R_3$ は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 $R_4$ は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$  (但し、 $k$ と $l$ は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。)、また $R_5$ は結合を表し、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は $-CH(OH)-$ である。] で示す基であり、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ のいずれか1つは必ず上記 (a) 式で示す基である。

$A_2$ は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のヒドロキシアリル鎖又は $C_1 \sim C_5$ の

カルボニルアルキル鎖である。

n、p、q 及び r は 0、1 又は 2 の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

また本発明は、一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造法である。また本発明は、一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する血清コレステロール低下剤である。更に、本発明は、一般式 (I) で示される化合物と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式 (I) で示される化合物の薬理的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩等、有機酸塩としてコハク酸、マレイン酸、トシル酸、酒石酸等が挙げられる。一般式 (I) の化合物はそのまま、或いは公知の製剤技術により、粉剤、顆粒剤、錠剤、或いはカプセル剤に製剤化されて、経口的に投与できる。また、直接腸への投与や坐剤、注射剤等の形で非経口的な投与が可能である。投与量は患者の症状、年齢、体重等により異なるが、例えば成人 1 日あたり 0.01 ~ 1000 mg を 1 ~ 数回に分けて投与することにより血清コレステロール低下効果が期待される。また、一般式 (I) で示される化合物と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との併用によって、血清コレステロール低下作用が増強すると考えられる。 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤は、細菌による  $\beta$ -ラクタム環の分解を阻害する薬剤であり、クラブラン酸などが用いられる

以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定される



ものではない。本発明に含まれる具体的な化合物として、下記の化合物が挙げられる。

(1) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - {4 - [(2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] フェニル} - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(2) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {[5 S, 2 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(3) (3 S, 2 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 2 - [(4 - {(4 S\*, 3 R\*) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イル} フェニル) メチル] - 4, 5 - ジアセチルオキシ - 6 - (アセチルオキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアセテート

(4) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {[5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(5) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {[5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4

ーメトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(6) (3 S, 2 R, 4 R, 5 R; 6 R) - 2 - [(4 - {(4 S\*, 3 R\*) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イル} フェニル) メチル] - 4, 5 - ジアセチルオキシ - 6 - (アセチルオキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアセテート

(7) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {[5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(8) (3 S, 2 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 2 - [(4 - {(4 S\*, 3 R\*) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イル} フェニル) メチル] - 4, 5 - ジアセチルオキシ - 6 - (アセチルオキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアセテート

(9) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {(5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - フェニル - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(10) (3 S, 2 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 2 - [(4 - {(4 S\*, 3 R\*) - 1 - フェニル - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イル} フェニル) メチル] - 4,

5-ジアセチルオキシ-6-(アセチルオキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

(11)(4S\*, 3R\*)-4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(フェニル)プロピル]アゼチジン-2-オン

(12)(4S\*, 3R\*)-4-(4-{[(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]アゼチジン-2-オン

(13)(3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S\*, 3R\*)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-2-オキソアゼチジン-4-イル}フェニル)メチル]-4, 5-ジアセチルオキシ-6-(アセチルオキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート

(14)(4S\*, 3R\*)-4-(4-{[(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メトキシ}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-アゼチジン-2-オン

(15)(4S\*, 3R\*)-4-(4-{[(4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メトキシ}フェニル)-

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル] アゼチジン-2-オン

(16) (4 S\*, 3 R\*) - 4 - (4 - {[ (4 S, 5 S, 2 R, 3 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メトキシ} フェニル - 1 - フェニルメチル - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン-2-オン

(17) (2 S, 3 S, 4 R, 5 R, 6 R) - 6 - [4 - {(4 S\*, 3 R\*) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] - 2-オキソアゼチジン-4-イル} フェニルメチル] - 3, 4, 5 - トリヒドロキシベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸

(18) 2 - {4 - [(4 S\*, 3 R\*) - 4 - {[ (5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] - 2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

(19) 2 - {4 - [(4 S\*, 3 R\*) - 4 - {[ (5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) プロピル] - 2-オキソアゼチジニル] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸

(20) 2 - {4 - [(4 S\*, 3 R\*) - 4 - {[ (5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル -

3 - [3 - (4 - メチルフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジ  
ニル] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

(21) 2 - {4 - [(4 S\*, 3 R\*) - 4 - {(5 S, 2 R, 3  
R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシ  
メチル) ヘルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル -  
3 - [3 - (4 - メチルフェニル) プロピル] - 2 - オキソアゼチジ  
ニル] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸

(22) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェ  
ニル) - 3 - ヒドロキシプロピル - 4 - (4 - {(2 S, 5 S, 3 R,  
4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチ  
ル) ヘルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1  
- (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(23) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェ  
ニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {(2 S, 5 S, 3  
R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシ  
メチル) ヘルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル)  
- 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン

(24) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェ  
ニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {(2 S, 5 S, 3  
R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシ  
メチル) ヘルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル)  
- 1 - (4 - メチルフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(25) (4 S, 3 R) - 4 - (4 - {(5 S, 2 R, 3 R, 4 R,  
6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘル  
ヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4

ーフルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン

(26) (4 S, 3 R) - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピル] アゼチジン - 2 - オン

(27) (4 S, 3 R) - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - フェニル - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピル] アゼチジン - 2 - オン

(28) (4 S, 3 R) - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピル] アゼチジン - 2 - オン

(29) 4 - [(4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 2 - オキソアゼチジニル] 安息香酸

(30) 4 - [(4 S, 3 R) - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 3

－ [3－ (4－フルオロフェニル)－3－オキソプロピル]－2－オキソアゼチジニル] 安息香酸

(31) 4－ [(4S, 3R)－4－ (4－ {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－ (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－2H－ピラン－2－イル] メチル} フェニル)－3－ [3－ (4－フルオロフェニル) プロピル]－2－オキソアゼチジニル] 安息香酸

(32) 3－ [(2E)－3－ (4－フルオロフェニル)－2－プロベニル] (4S, 3R)－4－ (4－ {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－ (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－2H－ピラン－2－イル] メチル} フェニル)－1－ (4－フルオロフェニル) アゼチジン－2－オン

(33) (4S, 3R)－4－ {4－ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－ (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－2H－ピラン－2－イル] フェニル}－1－ (4－フルオロフェニル)－3－ [3－ (4－フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン－2－オン

(34) (4S, 3R)－4－ {4－ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5, ートリヒドロキシ－6－ (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－2H－ピラン－2－イル] フェニル}－1－ (4－フルオロフェニル)－3－ [3－ (4－フルオロフェニル)－3－オキソプロピル] アゼチジン－2－オン

(35) (4S, 3R)－3－ [(3S)－3－ (4－フルオロフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－4－ {4－ [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－ (ヒドロキシ

メチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] フェニル} -1- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(36) (4S, 3R) -3- [(3S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -4- {4- [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] フェニル} -1- (4-メチルフェニル) アゼチジン-2-オン

(37) (3R, 4R) -3- [(3S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -4- [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] -1-フェニルアゼチジン-2-オン

(38) (4S, 3R) -3- [(3S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1- (4- {[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル) -4- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(39) (4S, 3R) -3- [(3S) -3- (4- {[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1-フェニル-4- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(40) (3R\*, 4R\*) -4- (4- {[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メチル} フェニル) -3



－ [ 3 － ( 4 －フルオロフェニル) プロピル] － 1 － ( 4 －フルオロフェニル) アゼチジン－ 2 －オン

( 4 1 ) 3 － (( 3 S ) － 3 －ヒドロキシ－ 3 －フェニルプロピル) ( 4 S , 3 R ) － 4 － ( 4 － { (( 5 S , 3 R , 4 R , 6 R ) － 3 , 4 , 5 －トリヒドロキシ－ 6 － ( ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－ 2 H －ピラン－ 2 －イル] メチル} フェニル) － 1 －フェニルアゼチジン－ 2 －オン

( 4 2 ) 4 － [ 3 － ( 3 S ) － 3 － ( 4 －フルオロフェニル) － 3 －ヒドロキシプロピル] ( 4 S , 3 R ) － 4 － ( 4 － { ( 2 S , 5 S , 3 R , 4 R , 6 R ) － 3 , 4 , 5 －トリヒドロキシ－ 6 － ( ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－ 2 H －ピラン－ 2 －イル] メチル} フェニル) － 2 －オキソアゼチジニル] 安息香酸エチルエステル

( 4 3 ) 4 － ( 4 － { ( 5 S , 2 R , 3 R , 4 R , 6 R ) － 3 , 4 , 5 －トリヒドロキシ－ 6 － ( ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－ 2 H －ピラン－ 2 －イル] メチル} フェニル) ( 4 S , 3 R ) － 1 － ( 4 －メチルフェニル) － 3 － [ 3 － ( 4 －フルオロフェノキシ) エチル] －アゼチジン－ 2 －オン

( 4 4 ) 3 － ( 3 －フェニルプロピル) ( 4 S , 3 R ) － 4 － ( 4 － { ( 5 S , 3 R , 4 R , 6 R ) － 3 , 4 , 5 －トリヒドロキシ－ 6 － ( ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－ 2 H －ピラン－ 2 －イル] メチル} フェニル) － 1 －フェニルアゼチジン－ 2 －オン

( 4 5 ) ( 4 S , 3 R ) － 3 － [ ( 3 S ) － 3 － ( 4 －フルオロフェニル) － 3 －ヒドロキシプロピル] － 4 － ( 4 － { [ ( 2 S , 5 S , 3 R , 4 R , 6 R ) － 3 , 4 , 5 －トリヒドロキシ－ 6 － ( ヒドロキシメチル) ベルヒドロ－ 2 H －ピラン－ 2 －イル] エテン} フェニル) －

1 - (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(46) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] エチル} フェニル-1 - (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(47) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] - 1 - プロペン-3-イル} フェニル-1 - (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(48) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] プロピル} フェニル-1 - (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(49) 3 - ((3S) - {4 - [(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] フェニル} - 3 - ヒドロキシプロピル) (4S, 3R) - 1, 4-ビス (4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(50) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシ

メチル) ベルヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] メトキシプロピル-3-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(51) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] メトキシ-2-プロペン-3-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(52) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] - 1-ブテン-4-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(53) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] ブチル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン

(54) (4S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] - 1-ペンテン-5-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-

オン

(5 5) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] ベンチル} フェニル - 1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(5 6) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル - 2 - イル} フェニル - 1 - (フェニル) アゼチジン - 2 - オン

(5 7) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル - 2 - イル} フェニル - 1 - (4 - メチルフェニル) アゼチジン - 2 - オン

(5 8) (4 S, 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {[ (2 S, 5 S, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (カルボキシ) ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル - 2 - イル} フェニル - 1 - (フェニル) アゼチジン - 2 - オン

以下の表 1 ~ 12 に本発明の化合物を構造式で例示する。なお、比旋光度の記載のある化合物については光学活性体として合成したか或いは光学分割して比旋光度を測定した。

表 1

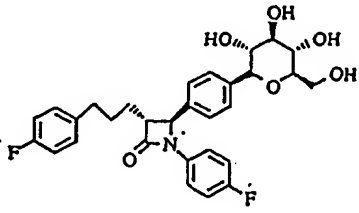
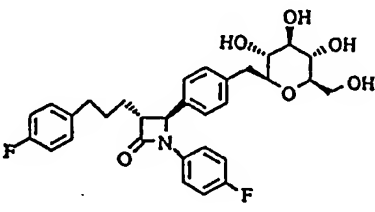
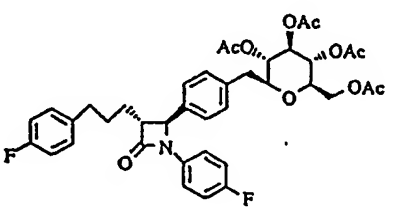
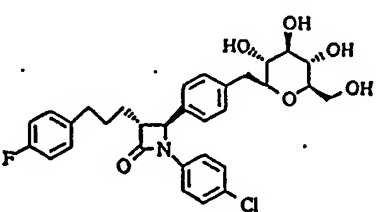
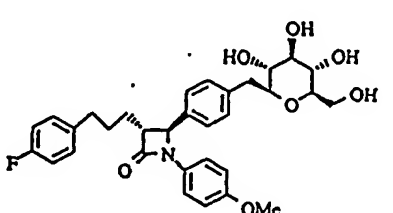
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
1		89-90	-40.4 (C=0.5, MeOH)
2		110-112	-33.2 (C=0.5, MeOH)
3		56-58	
4		76-78	
5		73-75	

表 2

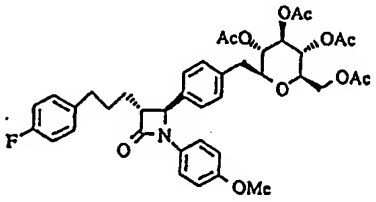
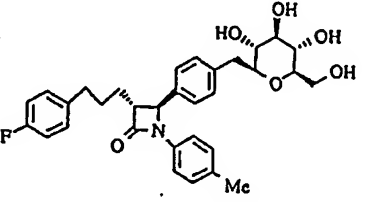
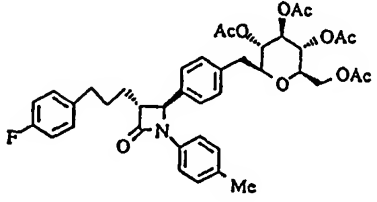
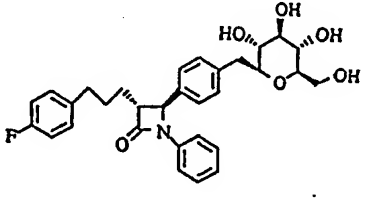
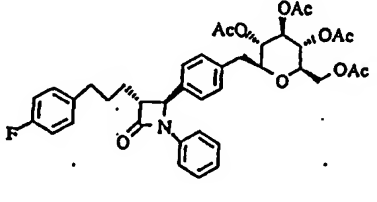
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
6		60-62	
7		80-82	-46.7 (C=0.3, MeOH)
8		56-58	
9		84-86	-40.4 (C=0.5, MeOH)
10		60-61	

表 3

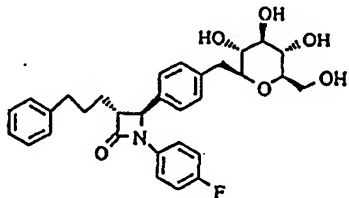
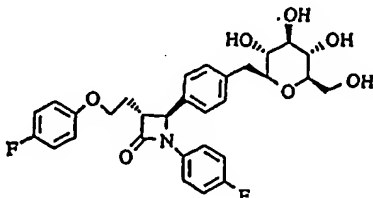
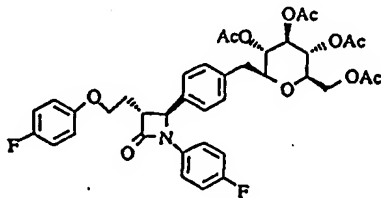
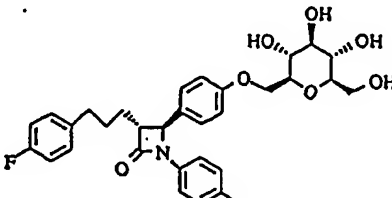
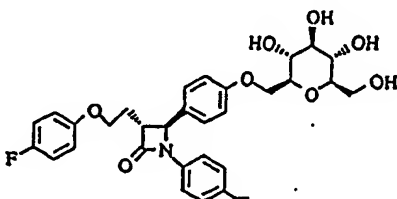
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
11		74-75	
12		65-67	-40.4 (C=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
13		64-66	
14		61-62	
15		64-65	

表 4

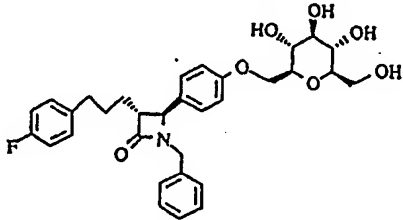
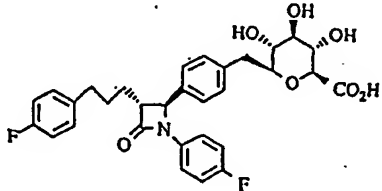
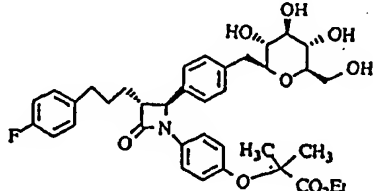
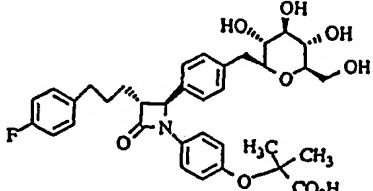
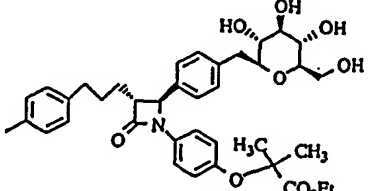
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
16		73-75	
17		105-106	
18		73-74	
19		170-172	
20		76-78	



表 5

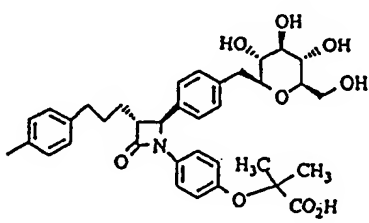
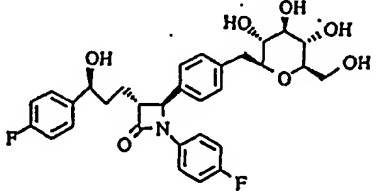
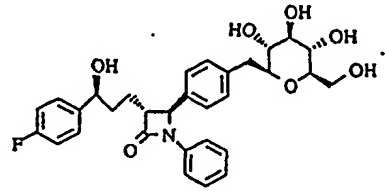
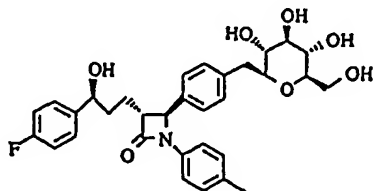
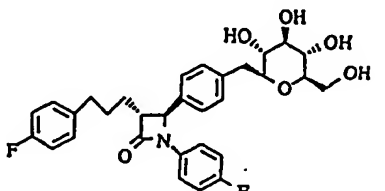
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
21		161-162	
22		115-117	-71.3 (C=0.3, MeOH)
23		104-106	-110 (C=0.5, MeOH)
24		102-104	-58.0 (C=0.3, MeOH)
25		67-69	-62.8 (C=0.5, MeOH)

表 6

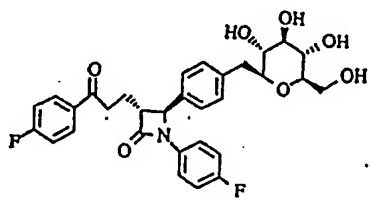
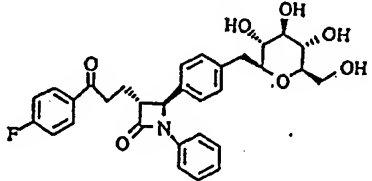
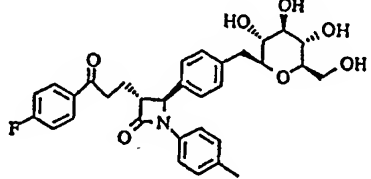
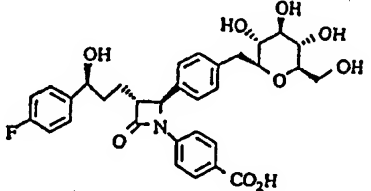
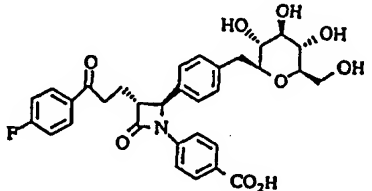
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
26		78-80	-67.2 (C=0.5, MeOH)
27		104-106	-26.0 (C=0.5, MeOH)
28		86-88	-35.7 (C=0.6, MeOH)
29		148-150	-122.0 (C=0.3, MeOH)
30		102-104	-52.0 (C=0.3, MeOH)

表 7

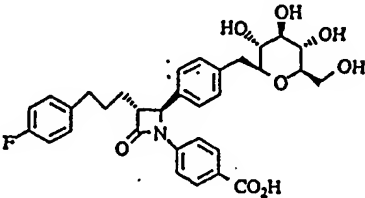
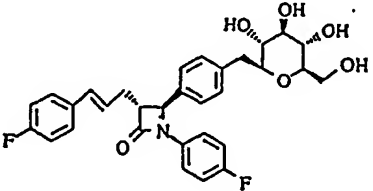
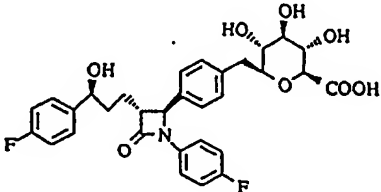
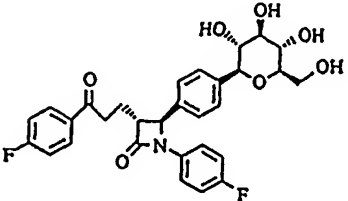
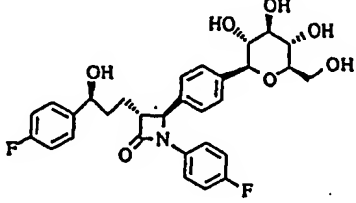
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C; \text{Solv.})$
31		97-99	
32		liq	-39.3 (C=0.8, MeOH)
33		82-84	-47.6 (C=0.5, MeOH)
34		83-85	
35		81-83	

表 8

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
36		79-81	
37		80-82	
38		200-201	-69.3 (C=0.3, MeOH)
39		126-128	-42.66 (C=0.3, MeOH)
40		78-80	

表 9

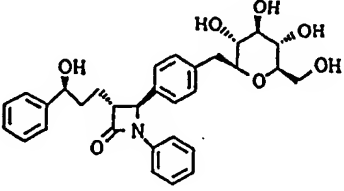
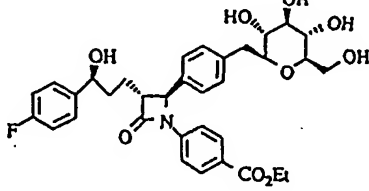
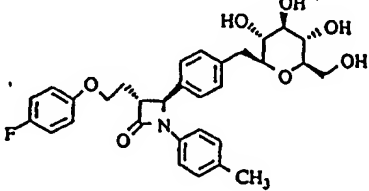
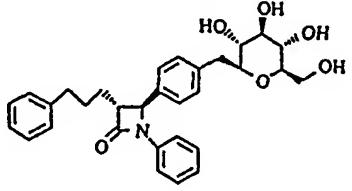
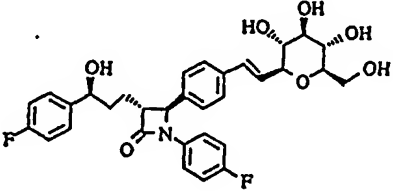
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
41		110-112	-67.2 (C=0.5, MeOH)
42		56-58	-92.0 (C=0.3, MeOH)
43		96-98	-40.4 (C=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
44		84-86	-41.3 (C=0.3, MeOH)
45		84-86	-64.0 (C=0.25, MeOH)

表 10

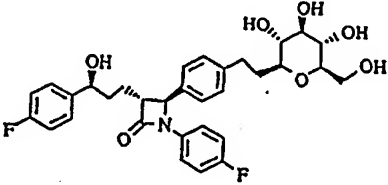
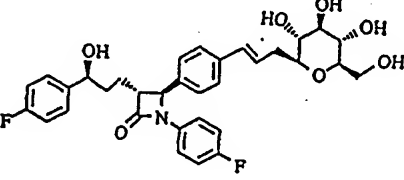
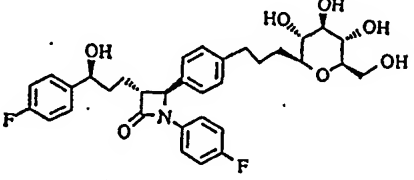
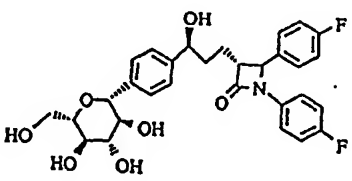
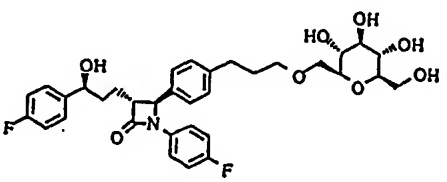
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
46		153-155	-54.66 (C=0.25, MeOH)
47		72-74	-33.6 (C=1.0, MeOH)
48		81-83	-21.8 (C=1.0, MeOH)
49		111-113	-20.0 (C=0.35, MeOH)
50		61-63	-48.6 (C=0.14, MeOH)

表 1 1

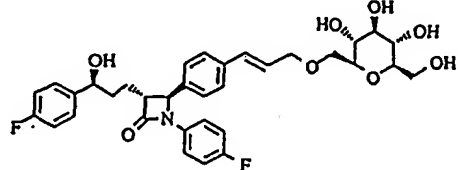
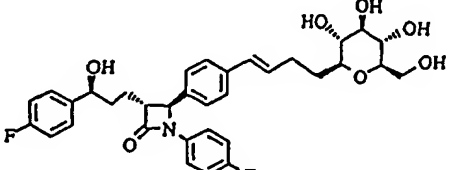
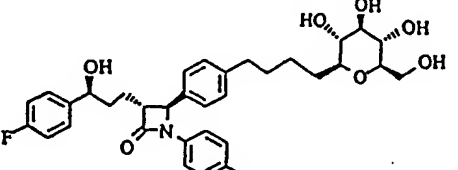
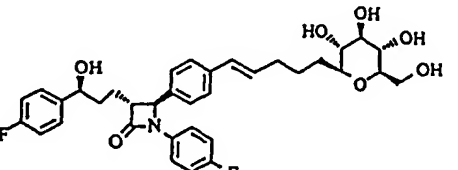
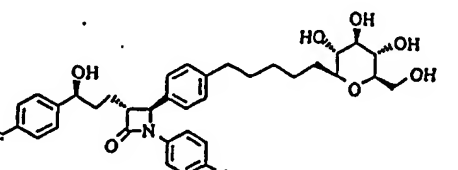
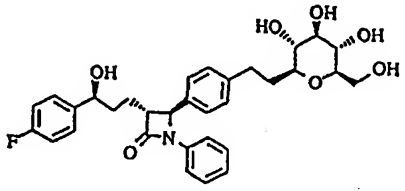
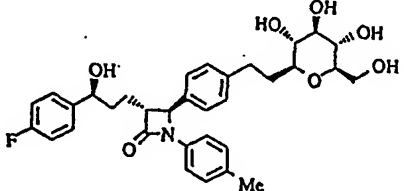
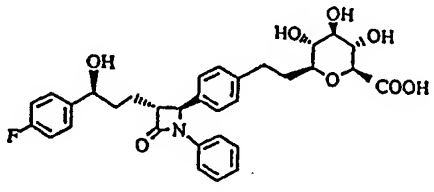
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
51		65-67	-42.8 (C=0.25, MeOH)
52		79-81	-33.2 (C=1.0, MeOH)
53		81-83	-29.4 (C=0.5, MeOH)
54		69-71	-38.6 (C=0.35, MeOH)
55		66-68	-42.9 (C=0.35, MeOH)

表 1 2

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
56		82-84	-49.2 (C=1.0, MeOH)
57		116-118	-76.0 (C=0.3, MeOH)
58		110-112	-40.3 (C=0.7, MeOH)

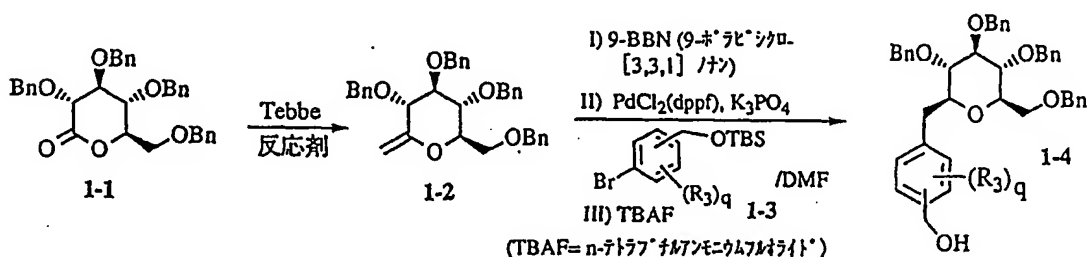


以下に、本発明の一般式 (I) で示される化合物の製造例を挙げる。

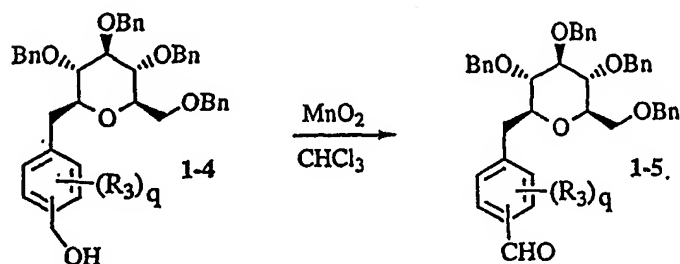
### 製造例 1

(1) 一般式 (I) で、 $R_4$  が  $-CH_2-$  である化合物の製造例。

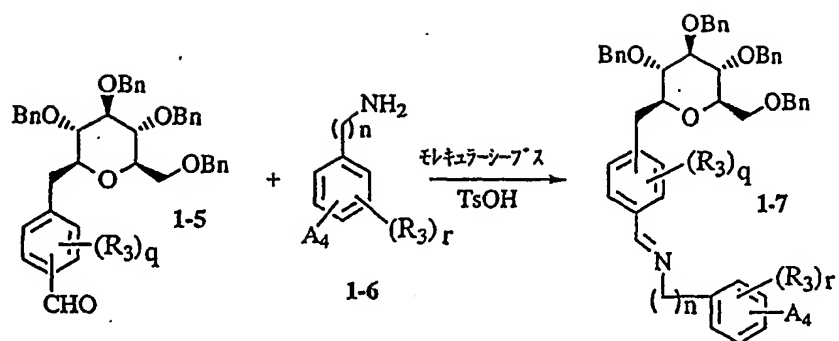
(a) テトラベンジルグルクロノラクトン (1-1) にTebbe反応剤 (例えば、T.V.Rajanbabu et al., J.Org.Chem., 1986, 51, 5458) を作用させて得られる化合物 (1-2) を出発原料として、化合物 (1-3) と鈴木カップリング反応 (例えば、C.R.Johnson et al., Synlett, 1997, 1406) を行い、続いて脱シリル化反応により、化合物 (1-4) で示される化合物を得る。



(b) 化合物 (1-4) のヒドロキシ基を酸化して、アルデヒド化合物 (1-5) で示される化合物を得る。



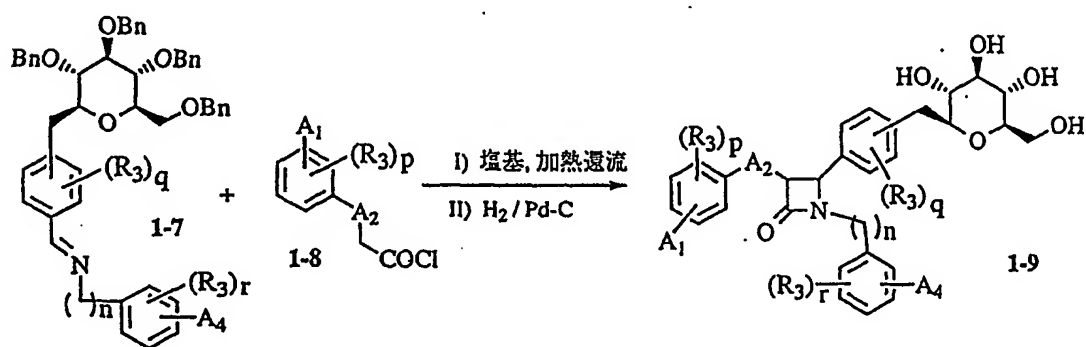
(c) アルデヒド化合物 (1-5) とアミン化合物 (1-6) とをモレキュラーシーブス、トシル酸 ( $TsOH$ ) 存在下縮合させてイミン化合物 (1-7) で示される化合物を得る。



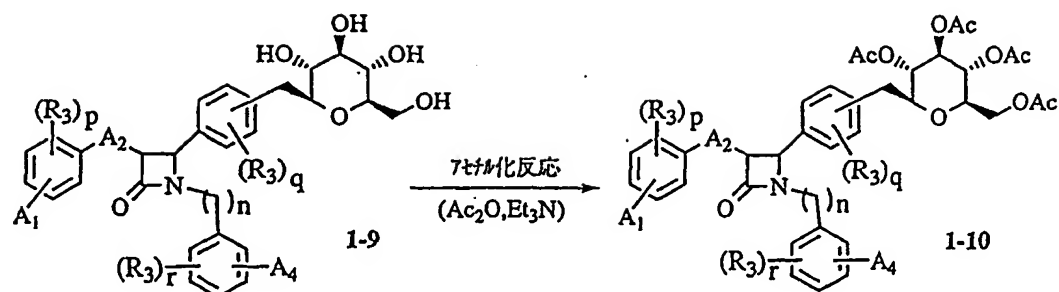
イミン化合物（１－７）に化合物（１－８）を加え、塩基存在下加熱還流してスタウディンガー反応させてβ-ラクタム体を得る。尚、この反応で塩基として $n\text{Bu}_3\text{N}$ を用いると、トランス体のβ-ラクタム体を、 $\text{LDA}$ （リチウムジイソプロピルアミド）を用いるとシス体のβ-ラクタム体を得る。

また、系中に不斉リガンド等を加えることで不斉β-ラクタムを得ることもできる（例えば、Hafez, A.M. et al., Org. Lett., 2000, 2(25), 3963-3965）。

続いて接触還元により、脱ベンジル化反応し化合物（１－９）で示される化合物を得る。

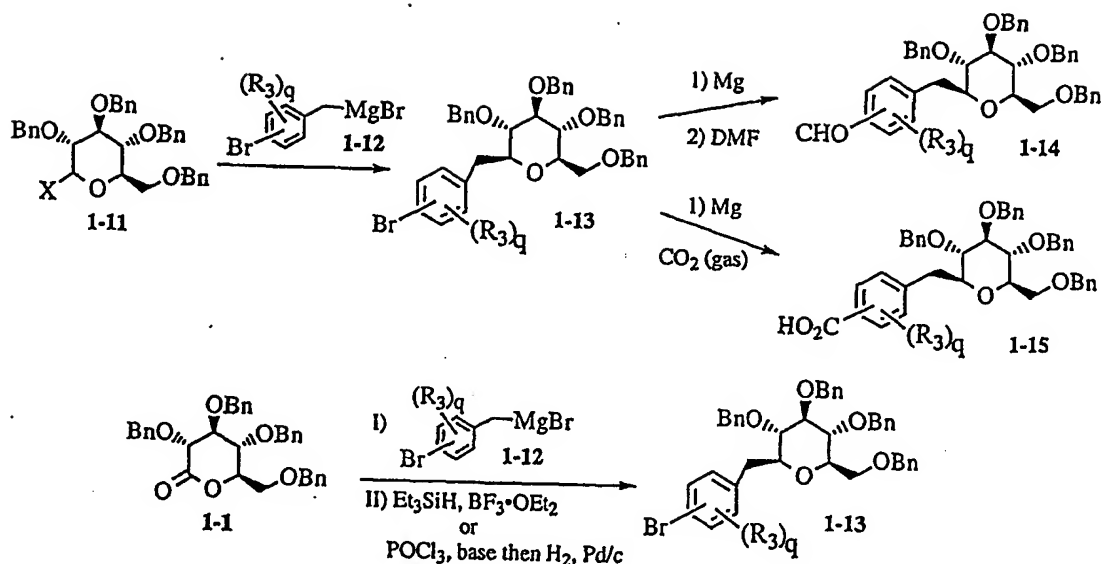


（ｄ）化合物（１－９）をアセチル化反応させて化合物（１－１０）を得る。



(2) 一般式 (I) で、 $R_4$  が  $-\text{CH}_2-$  である化合物の製造例。

化合物 (1-11) に対し、グリニャール試薬 (1-12) を反応させ、化合物 (1-13) を得た (例えば M.F.Wong et al., J. Carbohydr. Chem., 1996, 15(6), 763, C.D.Hurd et al., J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 1972, H.Togo et al., Synthesis, 1998, 409)。又は化合物 (1-1) に対して、同様にグリニャール試薬 (1-12) を反応させた後、生じた水酸基をトリエチルシリルヒドライドで除去するか、トシル基やハロゲン等の脱離基として塩基で処理し、オレフィンとした後接触還元等で、化合物 (1-13) を得た。化合物 (1-13) に Mg を作用させグリニャール試薬とした後、DMF (ジメチルホルムアミド) を作用させると化合物 (1-14) が、又、Mg を作用させた後ドライアイス ( $\text{CO}_2$ ) を作用させると化合物 (1-15) が得られる。

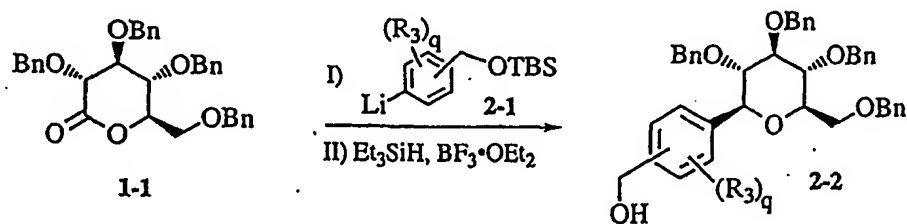


得られた化合物 (1-14) 又は (1-15) は、製造例 1 - (1) - (c) 及び (d) に従い、一般式 (I) の合成中間体である。

## 製造例 2

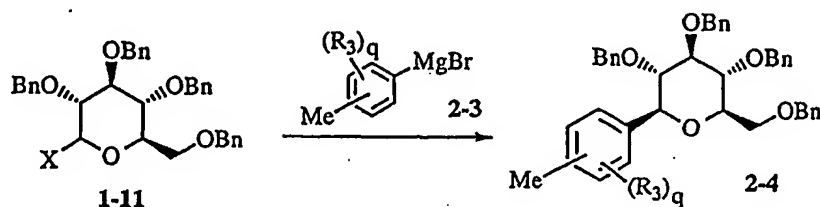
(1) 一般式 (I) で、R<sub>4</sub> が単結合である化合物の製造例。

テトラベンジルグルクロノラクトン (1-1) に化合物 (2-1) を反応させた後、Et<sub>3</sub>SiH、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を作用させ、化合物 (2-2) で示される化合物を得る。(例えば、J.M.Lancelin et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4833)。化合物 (2-2) は製造例 1 - (1) - (b), (c), (d) に従い一般式 (I) を得る合成中間体である。



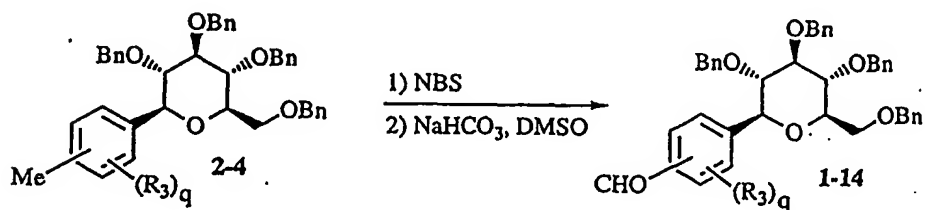
(2) 一般式 (I) で、 $R_4$  が単結合である化合物の製造例。

化合物 (1-11) にグリニヤール試薬 (2-3) を反応させ、既知化合物 (2-4) とする (例えば F. Marquez et al., An. Quim., Ser. C., 1983, 79(3), 428)。

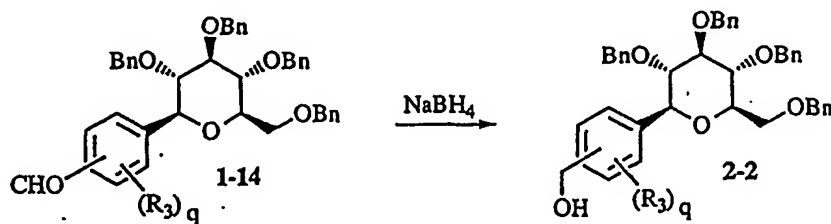


(但し X は前出に同じ。)

化合物 (2-4) のメチル基をアルデヒドに変換し化合物 (1-14) とする (例えば P. S. Portoghese et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2489)。



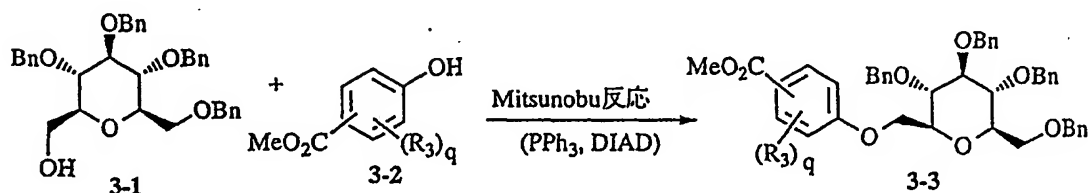
化合物 (1-14) を  $\text{NaBH}_4$  にて還元すると化合物 (2-2) を得る。



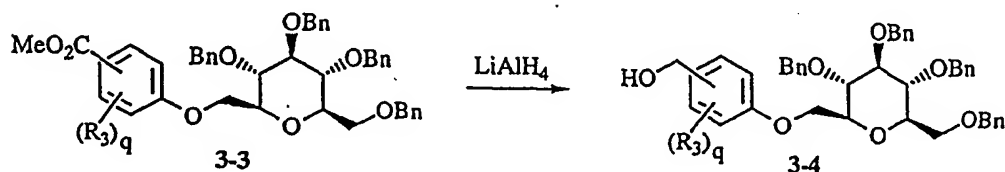
## 製造例 3

(1) 一般式(I)で、 $R_4$ が $-OCH_2-$ である化合物の製造例。

(a) 公知の方法(例えばD.Zhai et al., J.Am.Chem.Soc., 1988, 110, 2501., P.Allevi et al., J.Carbohydr.Chem., 1993, 12(2), 209)により得られる化合物(3-1)と化合物(3-2)とをMitsunobu反応させ、化合物(3-3)で示される化合物を得る。



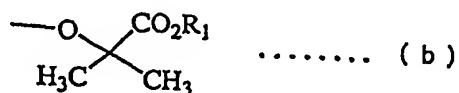
(b) 化合物(3-3)を $LiAlH_4$ によりメチルエステルをアルコールへと還元し、化合物(3-4)で示される化合物を得る。



化合物(3-4)は製造例1-(1)-(b), (c), (d)に従い一般式(I)を得る合成中間体である。

## 製造例 4

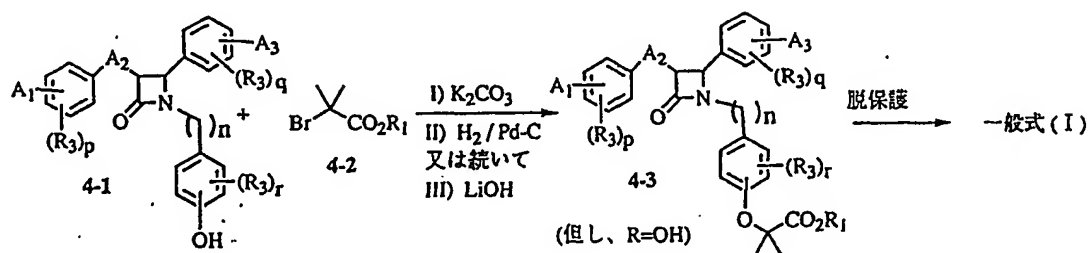
一般式(I)で、 $A_1$ ,  $A_3$ 及び $A_4$ のいずれかが次式(b):



である化合物の製造例。

化合物(4-1)に対し、2-ブロモイソ酪酸アルキルエステル(

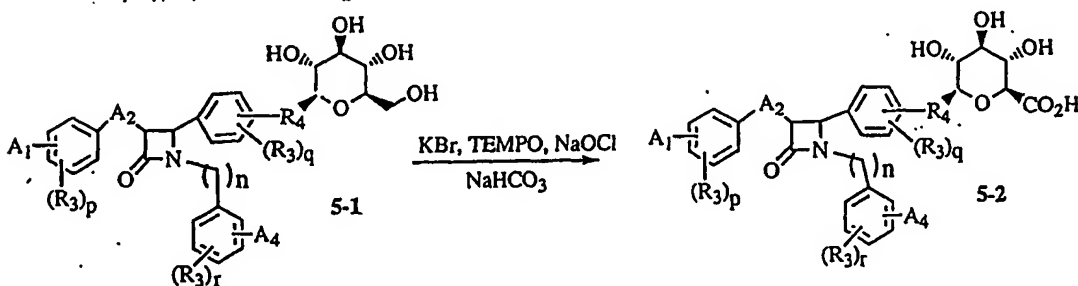
4-2) を炭酸カリウム存在下作用させ、続いて接触還元し、化合物を得るか、又は続いて水酸化リチウムにより、エステル部を加水分解して化合物(4-3)で示される化合物を得る。化合物(4-3)を脱保護して一般式(I)を得る。



#### 製造例 5

一般式(I)で、R<sub>2</sub>が-CO<sub>2</sub>Hである化合物の製造例。

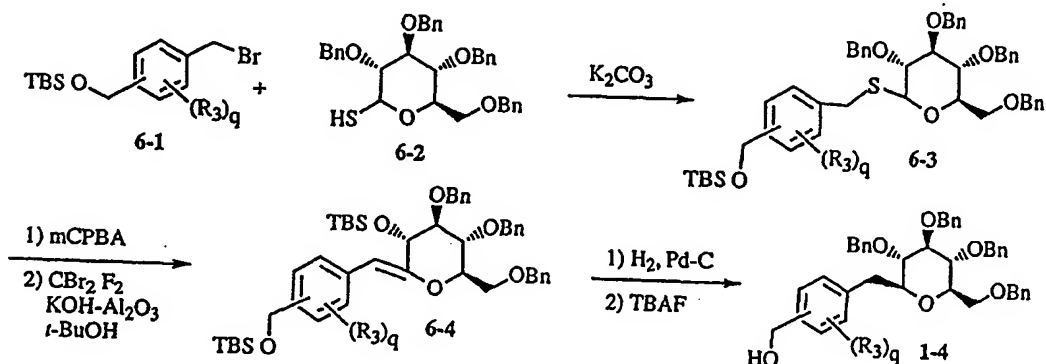
化合物(5-1)をTEMPO(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ,フリーラジカル)にて酸化すると、化合物(5-2)を得る。



#### 製造例 6

化合物(6-1)と(6-2)をチオグリコシル化し化合物(6-3)とした。化合物(6-3)をスルホンへと酸化後、ランベルグーベックランド(Ramberg-Backlund)反応(例えば、P.S.Belica et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8225, 及び F.K./Griffin et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8179)し、化合物(6-4)とした。化合物(

6-4) を接触還元後、TBAF を作用させ、化合物 (1-4) とした。化合物 (1-4) は製造例 1 に従い一般式 (I) を得る合成材料となる。

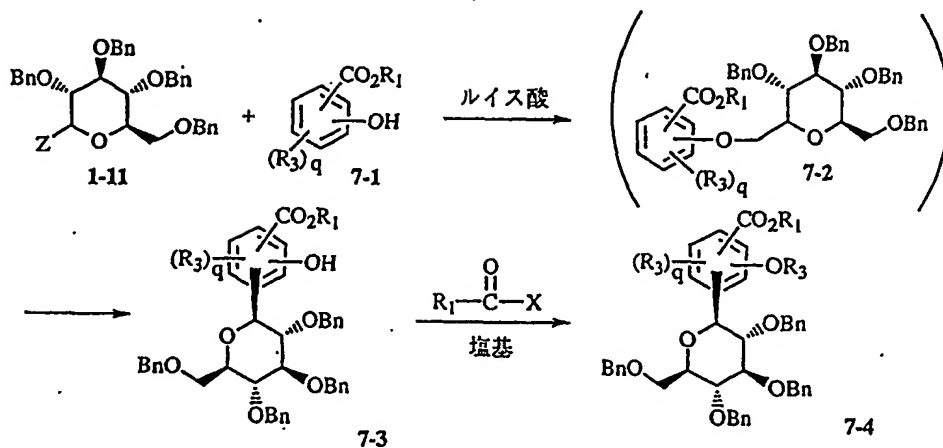


#### 製造例 7

(1) 一般式 (I) で、 $R_3$  が  $-OH$ ,  $-OC(O)R_1$  である化合物の製造例。

化合物 (1-11) と化合物 (7-1) とをルイス酸 (例えば  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $SnCl_4$ ,  $AgOTf-Cp_2HfCl_2$  等) 存在下、グルコシル化反応を行なうと、O-グルコシル化後、C-グルコシル化が進行し、化合物 (7-3) を得る (例えば、R.R.Schmidt et al., Synthesis, 1993, 325)。化合物 (7-3) は更にフェノール性水酸基部分をエステル化することで化合物 (7-4) に変換出来る。化合物 (7-3) と (7-4) は製造例 1、3 に従い一般式 (I) の合成原料となる。

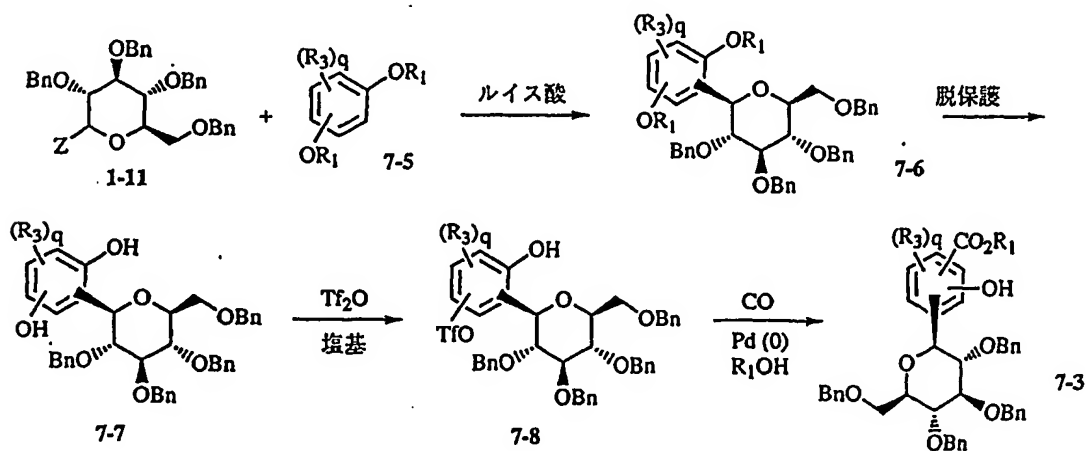




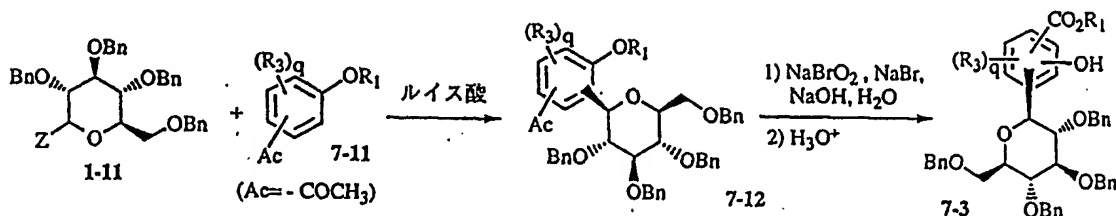
(但し、Xは前出に同じ。Zはハロゲン、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{NH})\text{CCl}_3$ などの脱離基を表す。)

(2) 一般式(I)で、R<sub>3</sub>が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_1$ である化合物の製造例。

上記の製造例7-(1)と同様にして得られる化合物(7-6)を脱保護して化合物(7-7)とした。化合物(7-7)の一つの水酸基をTf基とした後、一酸化炭素存在下、増炭反応させ(例えば、R. E. Dolle et al., Chem. Commun., 1987, 904)、化合物(7-3)を得る。化合物(7-3)は製造例7-(1)、製造例1及び3に従い、一般式(I)の合成原料となる。

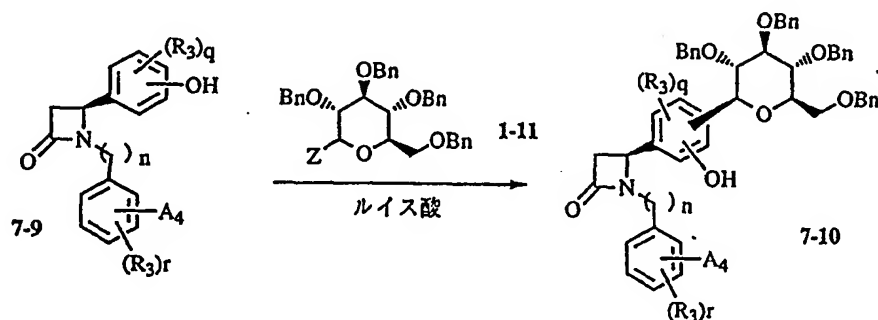


また化合物(7-11)を用いて化合物(1-11)と同様のカップリングを行った後、アセチル基(Ac)をハロホルム反応(例えば S.Kajigaeshi et al., Synthesis, 1985, 674)にて化合物(7-3)とする方法もある。



(3) 一般式(I)で、 $R_3$ が $-OH$ 、 $-OC(O)R_1$ である化合物の製造例。

化合物(7-9)に対し製造例7(1)に示すようにアリルC-グルコシル化反応させ、化合物(7-10)を得る。化合物(7-10)は製造例8に従い、一般式(I)の合成原料となる。



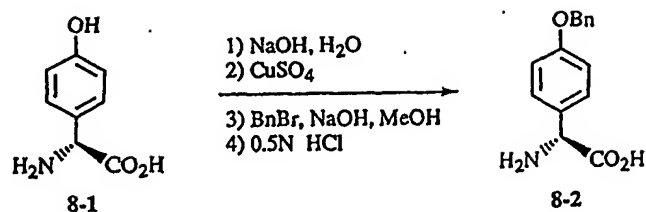
(但しZは前出に同じ)

#### 製造例8

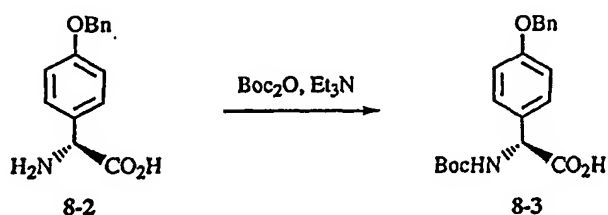
##### 光学活性体としての製造方法(I)

(a) D-p-ヒドロキシフェニルグリシン(8-1)の水酸基を E.Wunschらの方法(Chem. Ber., 1958, 91, 543)によりベンジル基で保

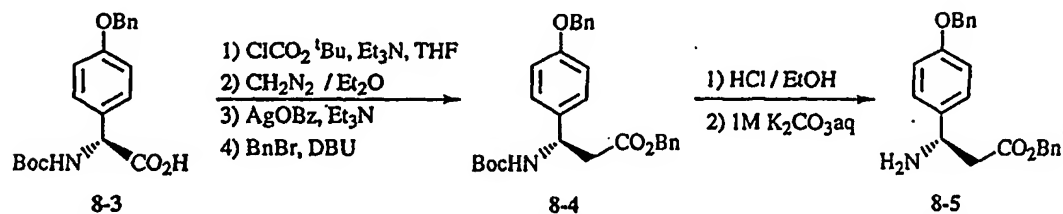
護して化合物 (8-2) とした。



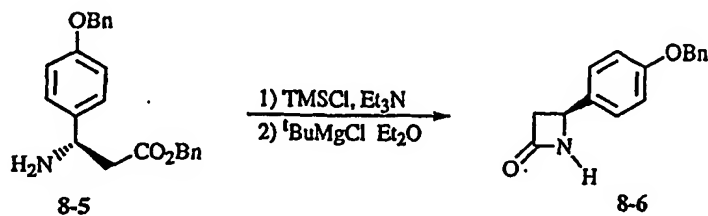
化合物 (8-2) のアミノ基を Boc 化し、化合物 (8-3) とした。



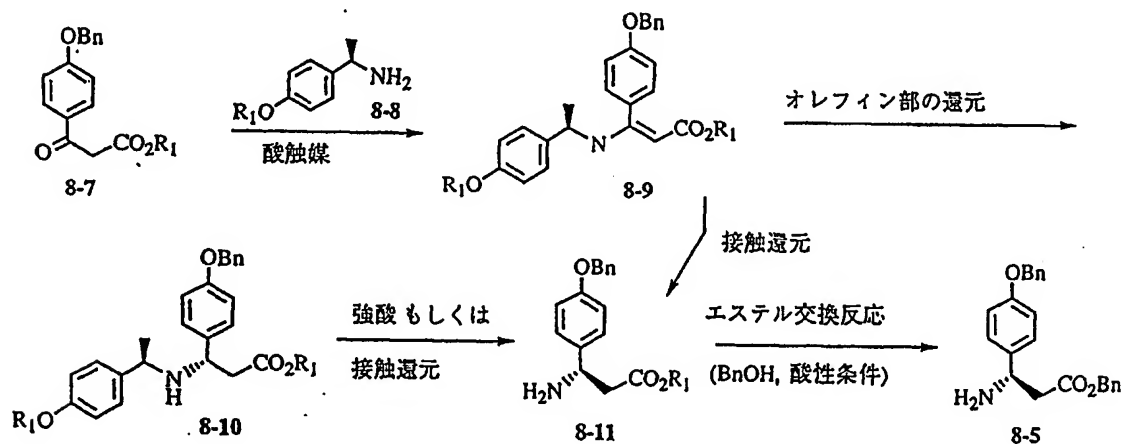
化合物 (8-3) を W.W.Ogilvie らの方法 (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521) により、カルボン酸部を増炭し化合物 (8-4) とした後、脱 Boc 化し、化合物 (8-5) とした。



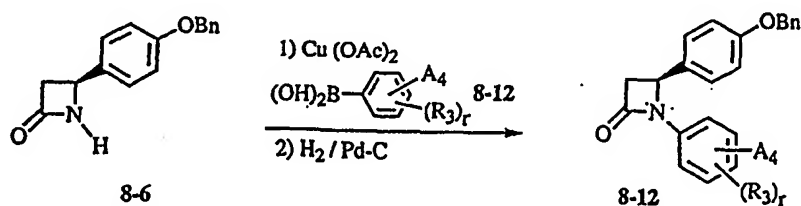
このようにして得られた化合物 (8-5) を W.W.Ogilvie らの方法 (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521) により、β-ラクタムへと閉環させ、β-ラクタム (8-6) とした。



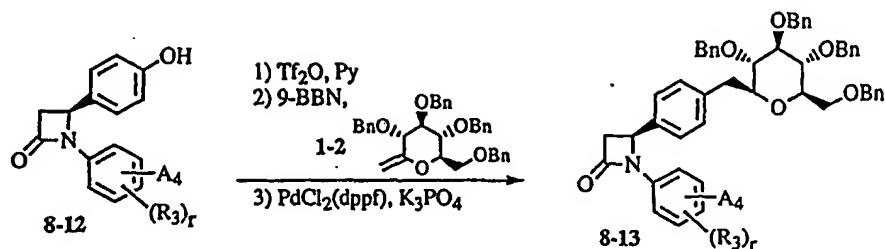
また、化合物(8-5)は以下のようにしても光学活性体として得ることが出来る。すなわち、化合物(8-7)に対し、光学活性体なアミノ誘導体(8-8)を酸触媒下、作用させ化合物(8-9)とする。化合物(8-9)を直接触媒還元し、化合物(8-11)とする。始めにオレフィン部を還元(例えば $\text{NaHB(OAc)}$ ,  $\text{NaBH}_4$ 等)し、次に強酸(例えば $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 等)を作用させ化合物(8-11)としても良い(例えばC.Cimarelli et al., J.Org.Chem., 1996, 61, 5557)。化合物(8-11)は酸性条件下、 $\text{BnOH}$ を作用させ、エステル交換反応させて化合物(8-5)とする。化合物(8-5)は、先程と同様な手法で化合物(8-6)とすることが出来る。



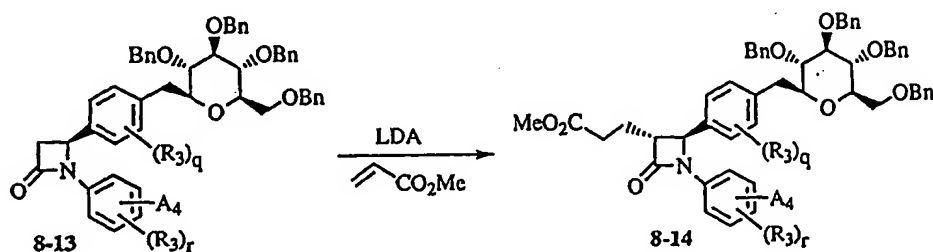
$\beta$ -ラクタム化合物(8-6)をDominic M.T.Chanらの方法(Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2933)によりN-アルキル化反応させた後、接触還元により脱ベンジル化し、化合物(8-12)とした。



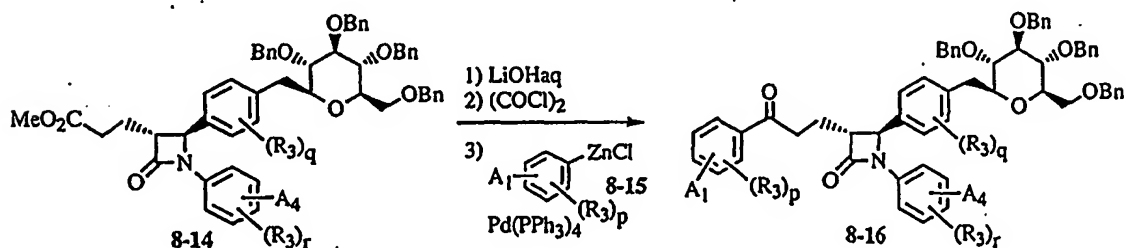
化合物(8-12)をC.R.Johnsonらの方法(Synlett,1997,1406)に従ってグルコース誘導体(1-2)と鈴木反応させて化合物(8-13)とした。



化合物(8-13)にLDAを作用させた後、メチルアクリレートを作用させC-アルキル化反応させ化合物(8-14)とした。

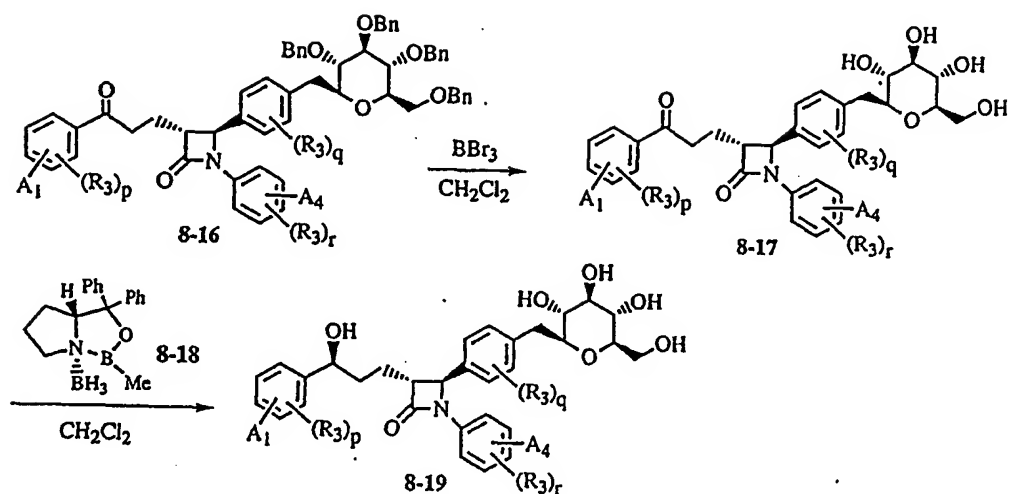


化合物(8-14)のエステル部を酸クロライドとした後、E.Negishiらの方法(Tetrahedron Lett.,1983,24,5181)により化合物(8-16)とした。

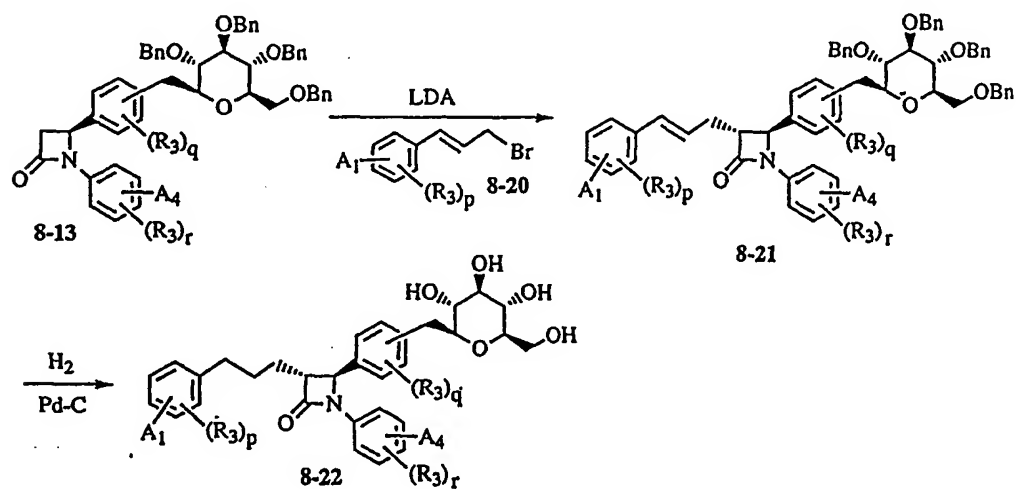


化合物(8-16)を脱ベンジル化し化合物(8-17)とした後、化合物(8-17)のケトン部をE.J.Coreyらの方法(J.Am.Chem.Soc)

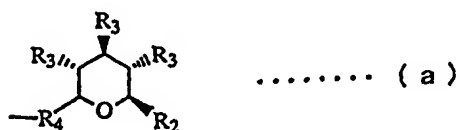
c., 1987, 109, 7925) により不斉還元し化合物 (8-19) とする。



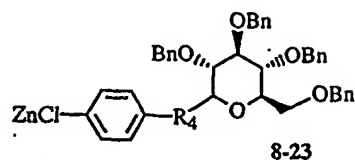
(b) 化合物 (8-13) に LDA を作用させた後、化合物 (8-20) を作用させ化合物 (8-21) とする。化合物 (8-21) を接触還元して化合物 (8-22) とした。



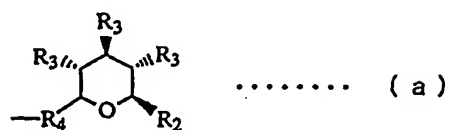
尚、一般式 (I) で  $A_1$  が次式 (a) :



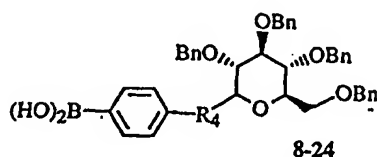
の化合物、例えば化合物 39 は製造例 8 に従い化合物 (8-15) に対応する次式 (8-23):



を用いて合成することができる。また、一般式 (I) で A<sub>4</sub> が次式 (a):

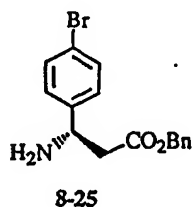


の化合物、例えば化合物 38 は、製造例 8 に従い化合物 (8-12) に対応する次式 (8-24):



を用いて合成することができる。

また、次式の化合物 (8-25):



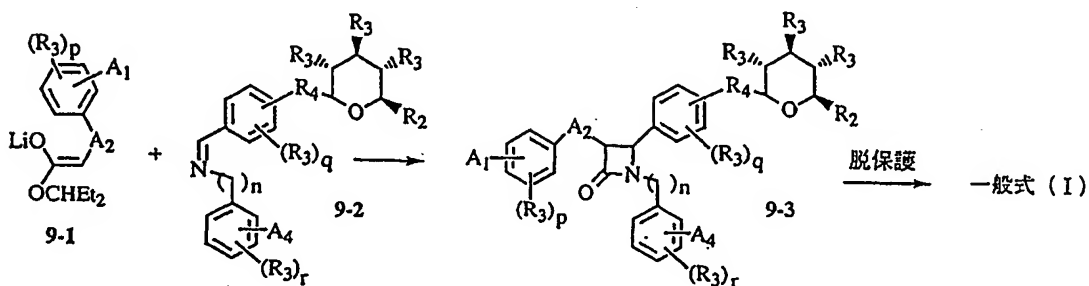
は酵素による光学分割を行うことで得ることができる (S.J.Faulconbridge et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2679)。化合物 (8-2

5) は鈴木カップリング反応により上述と同様な方法で一般式 (I) の原料となる。

#### 製造例 9

光学活性体としての製造例 (II)

化合物 (9-1) と化合物 (9-2) とを K.Tomioka らの方法 (J.C hem.Soc.Chem.Common., 1999, 715) により縮合させ化合物 (9-3) で示される化合物を得る。化合物 (9-3) を脱保護して一般式 (I) を得る。或いは化合物 (9-1) の代わりにシリルエノールエーテルを経由し、ルイス酸を用いて化合物 (9-2) に付加して化合物 (9-3) を得ることもできる。

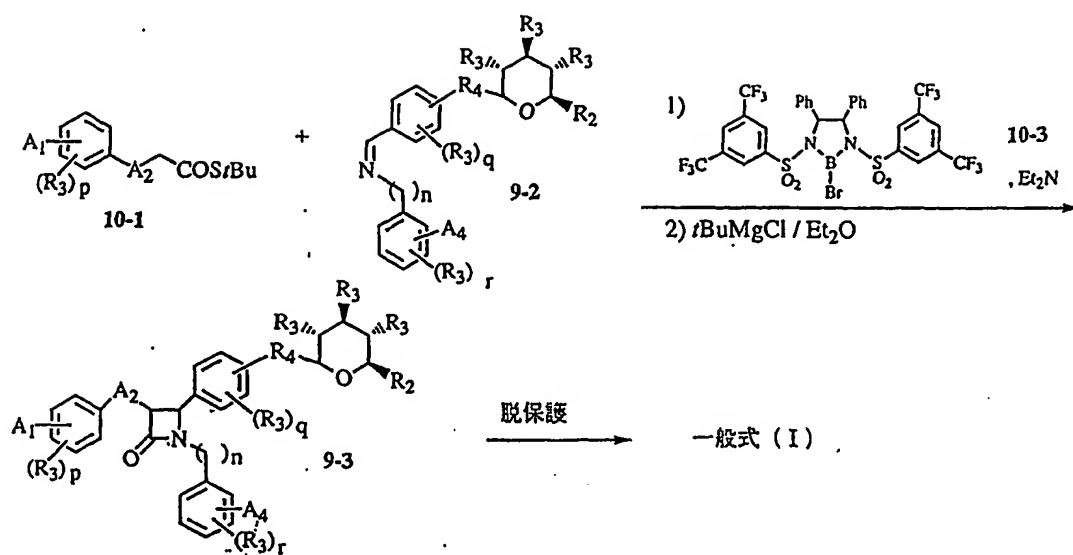


#### 製造例 10

光学活性体としての製造例 (III)

化合物 (10-1) と (9-2) とを E.J.Corey らの方法 (Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5287) により縮合させ、化合物 (9-3) で示される化合物を得る。化合物 (9-3) を脱保護して一般式 (I) を得る。

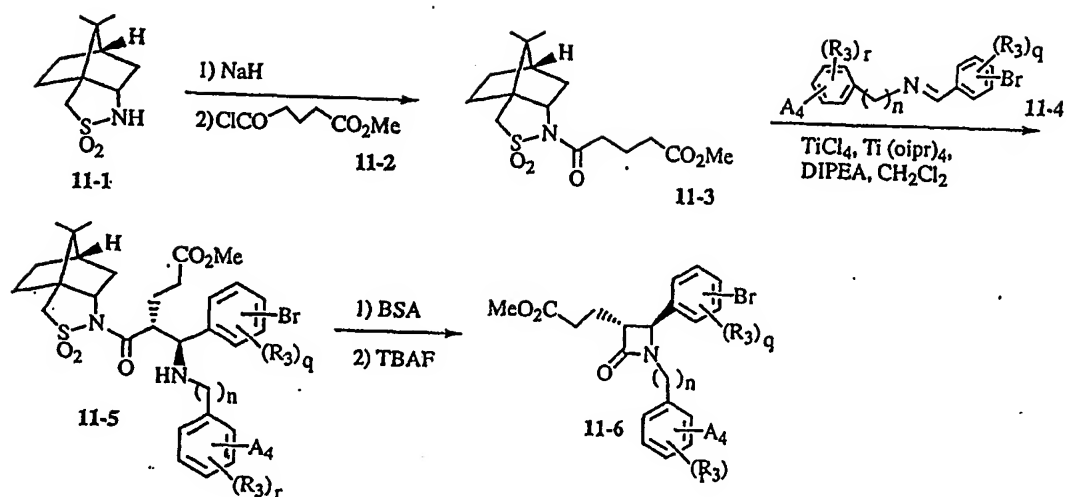




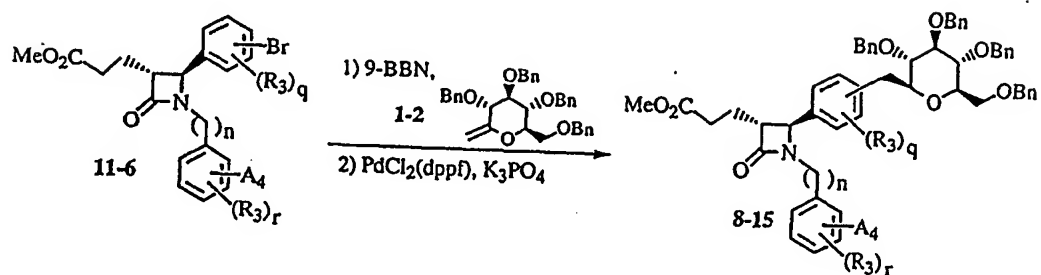
### 製造例 1 1

#### 光学活性体としての製造例 (IV)

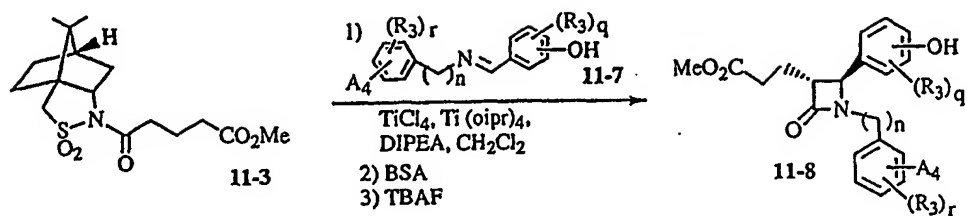
(R) - (+) - 2, 10 - カンファースルタム (11-1) と酸クロライド化合物 (11-2) とをアミド結合させ、化合物 (11-3) とする。化合物 (11-3) を  $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  等のルイス酸を用いてイミン化合物 (11-4) に付加反応させ、化合物 (11-5) とする。化合物 (11-5) に、BSA を作用させ、続いて TBAF (n-テトラブチルアンモニウムフルオリド) を作用させることで  $\beta$ -ラクタム化合物 (11-6) を得る。



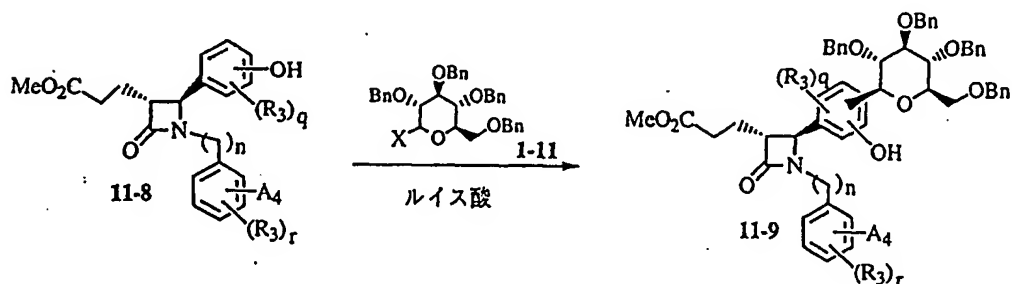
得られた化合物 (11-6) は製造例 8 と同様な方法で (8-15) を得ることが出来る。



製造例 8 に従い、(11-6) は一般式 (I) の合成原料となる。  
また、化合物 (11-4) の代わりに化合物 (11-7) を用いると、同様な方法で化合物 (11-6) に対応する化合物 (11-8) を得る。



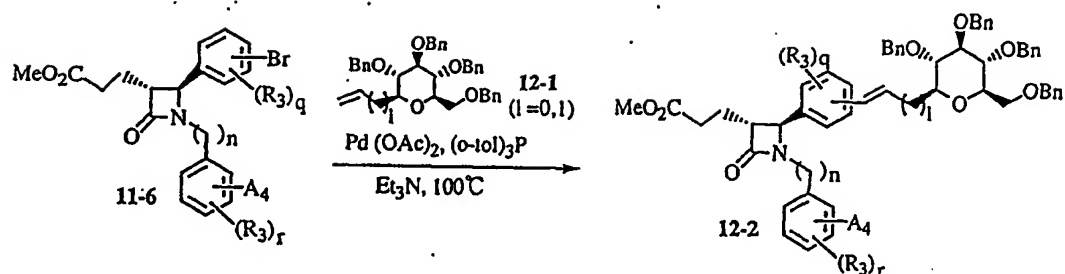
化合物 (11-8) に対し製造例 7 と同様な方法で化合物 (11-9) を得ることが出来る。



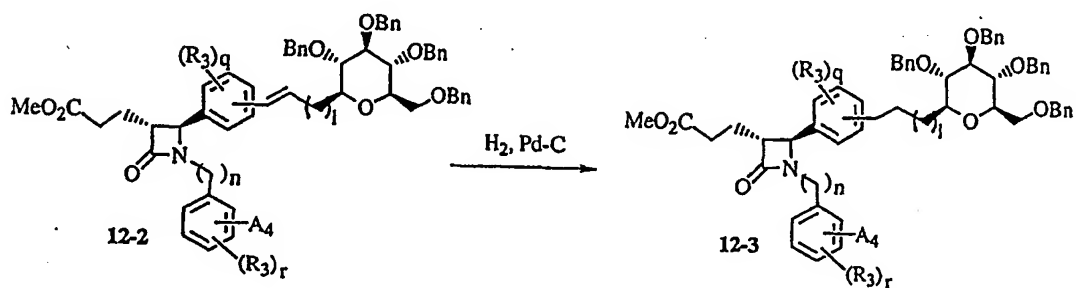
得られた化合物 (11-9) は製造例 8 に従い一般式 (I) の合成原料となる。

#### 製造例 12

化合物 (11-6) に文献記載の方法 (Masataka Yokoyama et al., Synthesis, 1998, 409) に従い得られた化合物 (12-1) を用いて、Heck反応を行い化合物 (12-2) を得た。(例えば R.F. Heck et al., J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5518) 得られた化合物 (12-2) は製造例 8 に従い、一般式 (I) の合成原料となる。

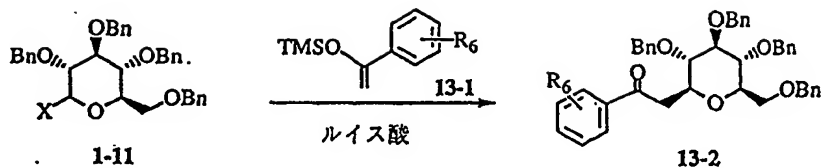


また、得られた化合物 (12-2) を接触還元して、化合物 (12-3) を得た。得られた化合物 (12-3) は製造例 8 に従い、一般式 (I) の合成原料となる。



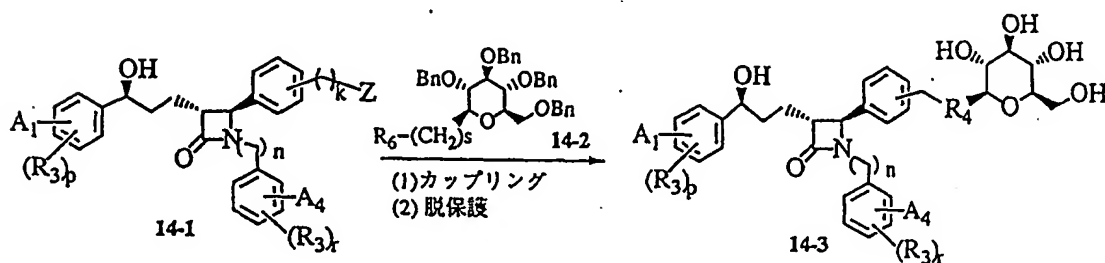
### 製造例 13

化合物 (1-11) にルイス酸 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AgOTf}$  等) 存在下、化合物 (13-1) ( $\text{R}_6$  は  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ ) を用いて、C-グリコシル化 (例えば K.C. Nicolaou et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1984, 1153) を行い、化合物 (13-2) を得た。得られた化合物 (13-2) の  $\text{R}_6$  を、製造例 1-(1)-(6) 又は製造例 1-(2) 又は製造例 2-(2) と同様にアルデヒドに変換した後、製造例 1 に従い、一般式 (I) の合成原料となる。



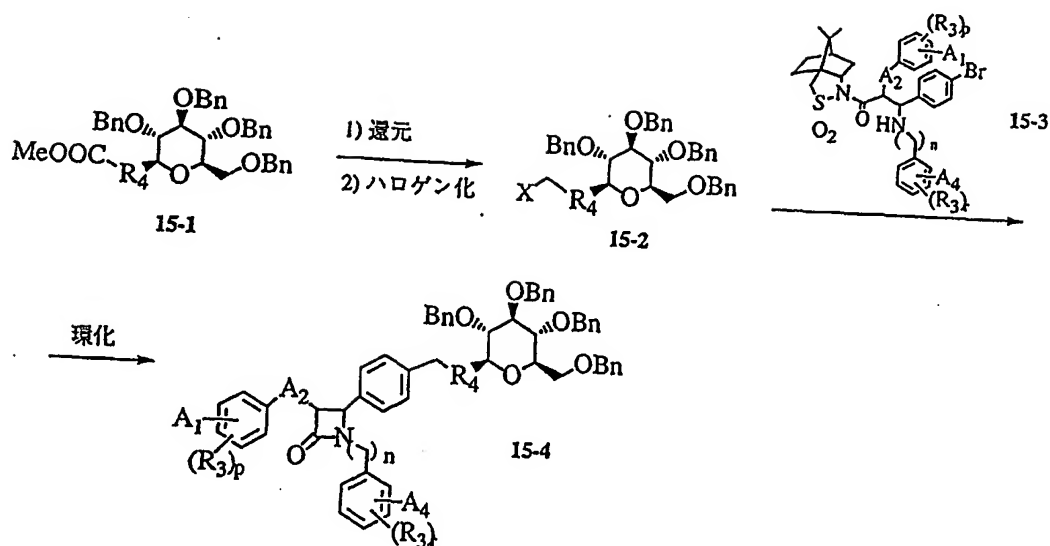
## 製造例 1 4

化合物 (1 4 - 1) と化合物 (1 4 - 2) を鈴木カップリング反応、グリニャール反応等のカップリング反応 (Angew.Chem.Int.Ed., 2000, 4415) あるいは塩基存在下でのアルキル化の後、脱保護により化合物 (1 4 - 3) を得た。



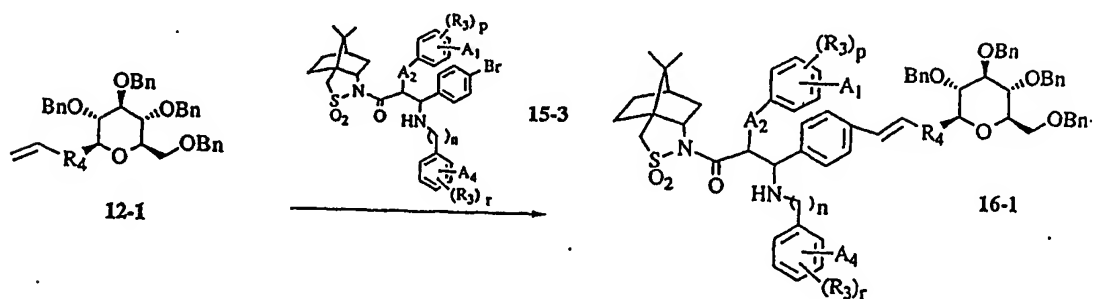
## 製造例 1 5

Dheilly.L (Carbohydr. Res., 1992, 224, 301) の方法に従って合成した化合物 (1 5 - 1) の還元、ハロゲン化により得られた化合物 (1 5 - 2) を有機金属試薬 (グリニャール試薬、有機亜鉛試薬など) に変換後、パラジウム、ニッケル錯体などの触媒存在下、化合物 (1 5 - 3) とカップリング、その後の環化反応により化合物 (1 5 - 4) を得る。



## 製造例 16

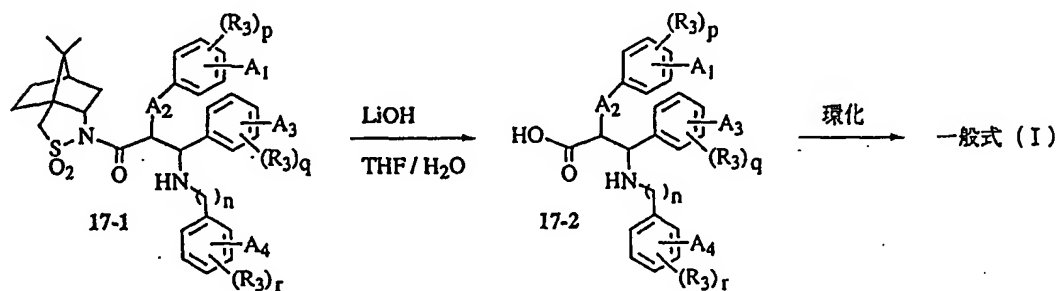
製造例 12 と同様に化合物 (12-1) と化合物 (15-3) を Heck 反応にてカップリングし、化合物 (16-1) を得ることができる。化合物 (16-1) は製造例 17 に従い一般式 (I) に変換できる。



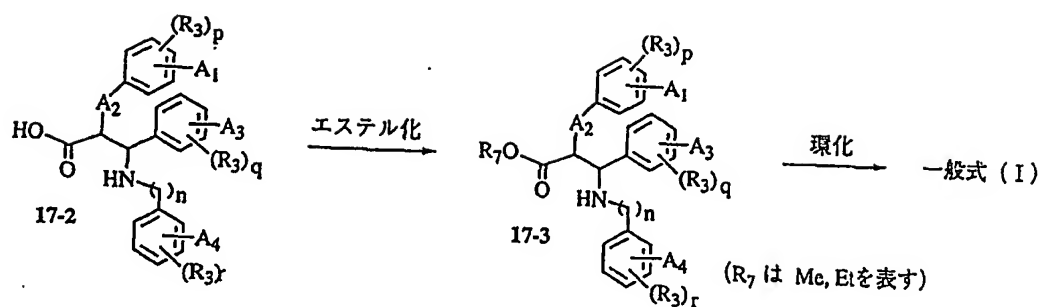
## 製造例 17

化合物 (17-1) のカンファースルタムを水酸化リチウム等を用いて除去し、化合物 (17-2) として (カンファースルタムは回収し、再使用する)、次いでオキシ塩化リン等を無溶媒又は塩化メチレン、ジクロロエタン等の溶媒中反応させるか、或いは DCC (1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド), DEPC (ジエチルホスホリ

ルシアニド)等の縮合剤を塩基存在下、塩化メチレン、DMF等の溶媒中反応させて環化し、一般式(I)を得る。また、 $\text{Bu}_3\text{P}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}$ 等の存在下、DEAD(ジエチルアゾジカルボキシレート)、DIAD(ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)等の光延試薬又は $(\text{PyS})_2$ を反応させるか、或いは2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド等をNaH等の塩基存在下反応させた後、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理して環化し、一般式(I)を得ることができる。



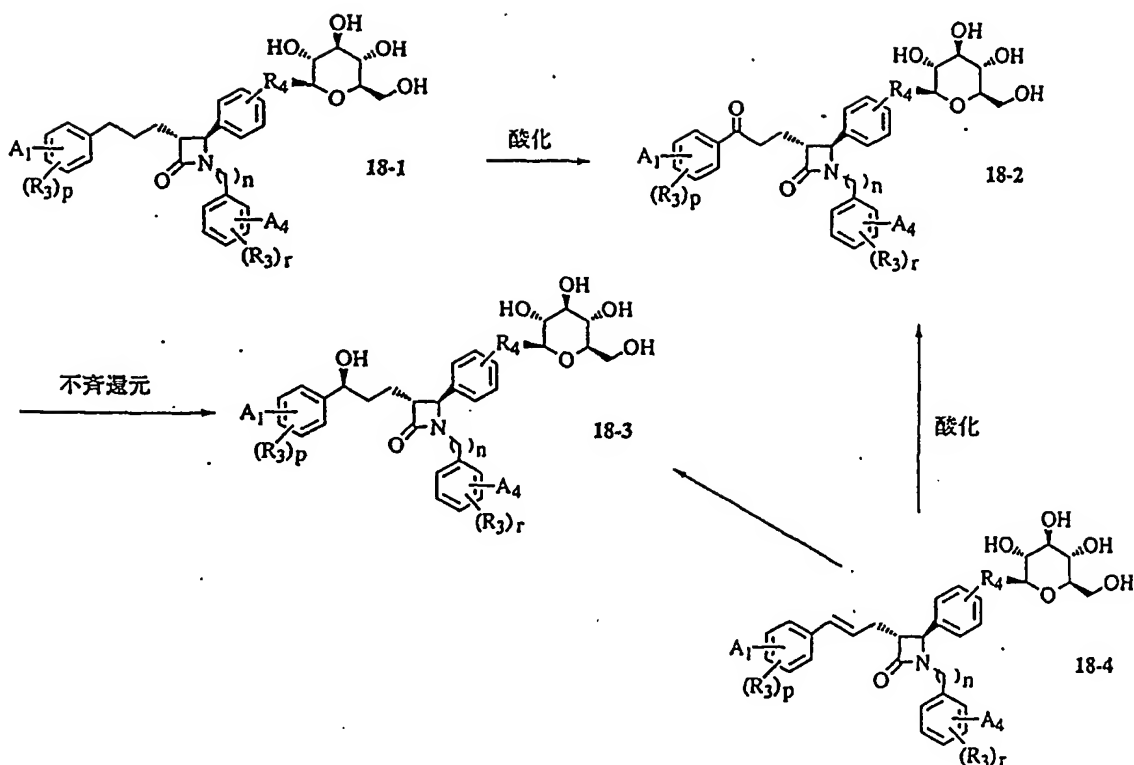
又は、化合物(17-2)をエステル化し、化合物(17-3)とした後、化合物(17-3)とLDA, LiHMDS〔リチウムビス(トリメチルシリル)アミド〕, NaHMDS〔ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド〕, NaH,  $t\text{-BuOK}$ 等の塩基をTHF等の溶媒中反応させるか、或いは $\text{EtMgBr}$ ,  $t\text{-BuMgBr}$ 等のグリニャール試薬を作用させ、一般式(I)を得る。同様の反応を化合物(17-1)に対して行っても一般式(I)を得ることができる。



### 製造例 18

化合物 (18-1) を二酸化セレン等を用いて酸化反応を行うか或いは化合物 (18-4) に Pd (OAc)<sub>2</sub>-ベンゾキノン-過塩素酸などの酸化方法により化合物 (18-2) とした後、製造例 8 と同様にケトン部の不斉還元を行い化合物 (18-3) を得る。また、化合物 (18-4) にハイドロボレーションを行い、化合物 (18-3) を得ることもでき、不斉ボラン還元剤等により、立体選択的に反応を行うことができる。

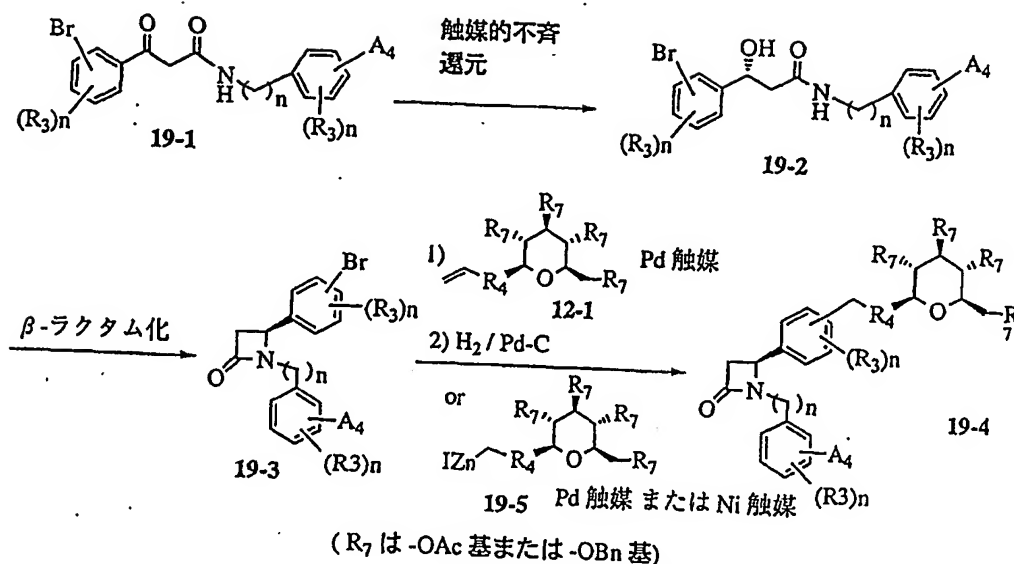




### 製造例 19

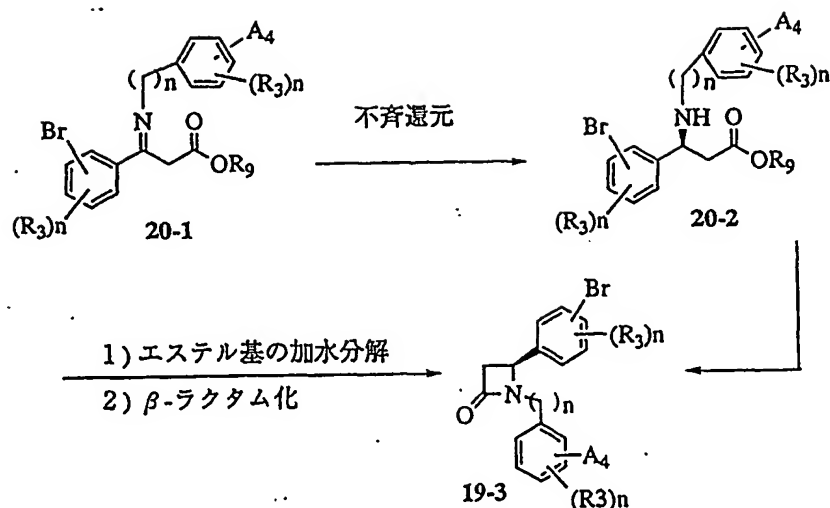
化合物 (19-1) を不斉還元 (例えば、遷移金属錯体を用いる方法: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5856) して化合物 (19-2) を得る。化合物 (19-2) の水酸基を脱離基に変換後、閉環反応するか又は水酸基を直接光延反応させて化合物 (19-3) とする。化合物 (19-3) に対し、化合物 (12-1) と Heck 反応後、生じた二重結合を接触還元することで化合物 (19-4) を得るか、又は化合物 (19-5) と根岸反応 (例えば、T. Hayashi et al., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 158-163; A. Saiga et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4629-4632; C. Dai et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719-2724) し、化合物 (19-4) を得る。化合物 (19-4) は製造

例 8 に従い、一般式 (I) の原料となる。



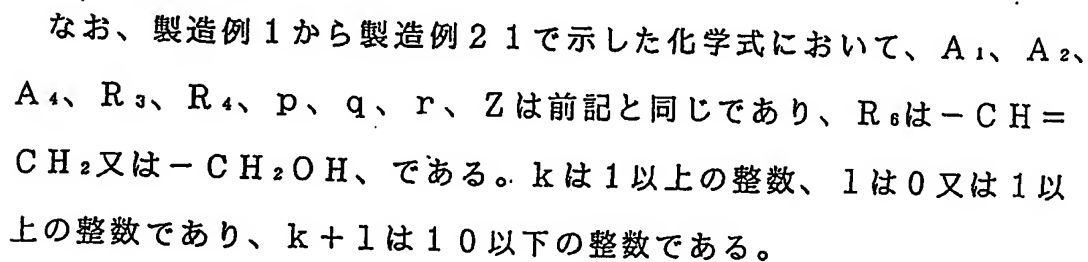
### 製造例 20

イミン (20-1) を製造例 19 に従い不斉還元して化合物 (20-2) とする。化合物 (20-2) のエステル部を加水分解して対応するカルボン酸とした後、縮合剤を用いて  $\beta$ -ラクタム化 (例えば  $\text{DCC}$  等) させて化合物 (19-3) を得る。また、化合物 (19-3) は化合物 (20-2) の  $\beta$ -ラクタム化 (例えば  $\text{EtMgBr}$  等) でも得られる。化合物 (19-3) は製造例 19 に従い、一般式 (I) の原料となる。



### 製造例 2 1

化合物(19-1)に対して塩基を作用させた後、化合物(21-1)を加え化合物(21-2)とする。化合物(21-2)を不斉還元して化合物(21-4)にするか、化合物(21-2)に化合物(21-3)を作用させて化合物(21-5)とする。化合物(21-4)に化合物(21-3)を作用させて化合物(21-6)を得る。続いて、化合物(21-6)と糖部(12-1又は19-5)とをカップリングさせて化合物(21-8)とした後、 $\beta$ -ラクタム(21-10)を得る。一方、化合物(21-5)は不斉還元して化合物(21-7)とした後、糖部とカップリングして化合物(21-9)とする。化合物(21-9)も $\beta$ -ラクタム化することで化合物(21-10)を得る。このように得られた化合物(20-10)は一般式(I)の原料となる。



## 試験例

以下にハムスターにおける血清コレステロール低下作用についての薬理試験例を挙げる。

コレステロール食負荷ハムスターにおけるハムスターにおける脂質低下作用

ハムスターを3匹ずつの群に分け、0.5%コレステロールを含む飼料（CE-2、日本クレア）を4日間与えた。コレステロール食負荷開始と共に動物に被験化合物を1日1回強制経口投与した。投与は体重100g当たり0.2mLのトウモロコシ油のみ（対照群）又はトウモロコシ油中の被験化合物の溶液を投与した。最終投与から20時間後にエーテル軽麻酔下に腹部大動脈より採血を行い、血清を分離した。血清総コレステロールはコレステロールE-テストワコー（和光純薬）を用いて測定した。被験化合物の効果は、高コレステロール食負荷による血中コレステロール濃度の上昇分に対する抑制率（%）で示した。尚、表1～表12で施光度の記載されている化合物については、光学活性体として薬理活性を測定した。その結果を次表に示す。表13中の数値は、対照群に対する変化率（%）を表すので、負の数値が正のコレステロール低下作用である。

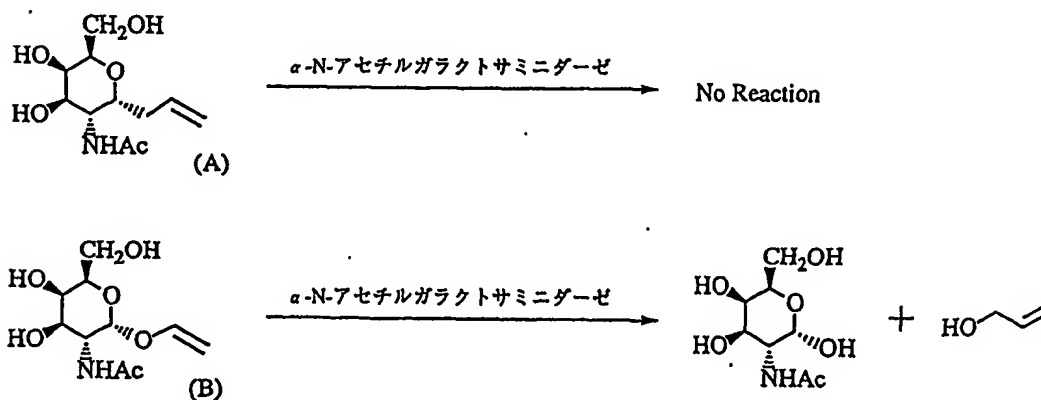
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

表 1 3

化合物 番号	被験体化合物 (m g / k g)	投与日数 (日)	血清コレステロール 変化率(%)
2	3	7	-120
13	20	4	-28
15	20	4	-21
23	3	7	-177
24	3	7	-156
28	3	7	-130
33	3	4	-67
38	1.0	4	-2
45	3	4	-136
46	3	4	-147
49	10	4	-55
56	0.3	4	-84
57	0.3	4	-81

## (生物学的安定性試験)

C-糖の安定性を確認するため、C-アリル体(A)とO-アリル体(B)を用いたグリコシダーゼ、すなわち $\alpha$ -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼに対する生物学的安定性を、Mark von Itzsteinらの方法(Org.Lett.,1999,1,443-446)に従い比較試験した。



酵素； $\alpha$ -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼ ヤリイカ製  
 0.32 unit (1.69 unit/ml 0.1% BSAを含む0.5 M  
 クエン酸ナトリウム緩衝液)

溶媒；クエン酸緩衝液 (pD = 3) 0.6 ml

温度；35℃

操作；NMR用サンプルチューブに基質2 mgを量り取り、クエン酸ナトリウム緩衝液0.6 ml、酵素0.32 unitを加え、35℃にて放置し、一定時間ごとにNMRを測定した。

この試験の結果の基質残存率(%)を次表14に示す。

表14

時間 基質	2	4	6	8	10	12	18	24
B	89	79	68	57	50	45	40	22
A	100	100	100	100	100	100	100	100

この表から明らかなように、比較として用いたO-アシル体(B)が、速やかに加水分解を受け24時間後において78%が分解したのに対し、代謝安定性を目指しエーテル結合を炭素-炭素結合に変えたC-アシル体(A)は、予想通り酵素による影響を受けず、24時間後においても全く分解物の生成は認められなかった。

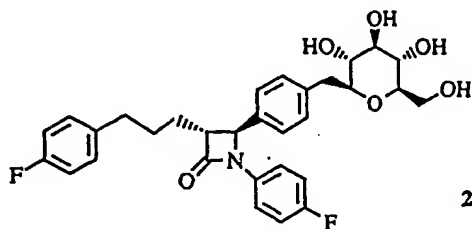
#### 実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

#### 実施例1



4 - (4 - {(5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - ベルヒドロ - 2 H - ピラニン - 2 - イル} メチル} フェニル) (4 S\*, 3 S\*) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (2))



参考例 1 - a : 化合物 (1 - 4) の合成

化合物 (1 - 2) (5.37 g) の THF 溶液 (70 mL) に、9 - BBN (50 mL、0.5 M THF 溶液) を加え、5 時間加熱還流した。

反応液を室温まで冷却し、 $K_3PO_4$  (10 mL、3 M 水溶液) を加え 15 分間攪拌した。そこへ 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) プロモベンゼン (3.01 g)、 $PdCl_2(dppf)$  (0.73 g) の DMF 溶液 (100 mL) を加え、18 時間攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、TBAF (15 mL、1.0 M THF 溶液) を加え、3 時間攪拌した。有機層を酢酸エチルエステルにて抽出し、続いて飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機層を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、化合物 (1 - 4) を 3.58 g、2 行程 (収率 56%) にて得た。

Mass (ESI)  $m/z$  : 662 ( $M+H_2O$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) : 3430  $cm^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.71(dd,  $J=8.8, 13.2\text{Hz}$ ), 3.13(dd,  $J=2.4, 14.2\text{Hz}$ ), 3.32~3.36(m, 2H), 3.45~3.50(m, 1H), 3.60~3.74(m, 4H), 4.48~4.68(m, 6H), 4.80~4.95(m, 4H), 7.18~7.37(m, 24H)

参考例 1 - b : 化合物 (1 - 5) の合成

化合物 (1 - 4) (3.6 g) のクロロホルム溶液 (22.0 mL) に、 $\text{MnO}_2$  (9.65 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、セライトを用いてろ過した。減圧下濃縮し、化合物 (1 - 5) を 3.46 g (収率 97%) を無色結晶として得た。

Mass (ESI)  $m/z$  : 660 ( $\text{M}+\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$

IR (KBr) : 1692  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.77(dd,  $J=8.8, 14.2\text{Hz}$ ), 3.16~3.20(m, 1H), 3.32~3.36(m, 2H), 3.49(dt,  $J=2.0, 9.3\text{Hz}$ ), 3.61~3.66(m, 3H), 3.72(t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.46~4.67(m, 4H), 4.81~4.97(m, 4H), 7.18~7.41(m, 22H), 7.74(d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 9.95(s, 1H)

化合物 (2) の合成

(I) 化合物 (1 - 5) (3.46 g) のトルエン溶液 (54.0 mL) に、モレキュラーシーブス (3.46 g)、トシル酸 (触媒量)、 $p$ -フルオロアニリン (0.61 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。不溶物をろ過により除き、ろ液を濃縮し、次の反応に用いた。

(II) (I) で得られた化合物のトルエン溶液 (54.0 mL) に  $n\text{Bu}_3\text{N}$  (5.1 mL) を加えた。5-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸クロリド (1.16 g) を加え、15 時間加熱還流した後、1N  $\text{HCl}$  溶液 (15 mL) を加え、15 分間攪拌した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥して、有機層を減圧下濃縮した。残査を次の反応に用いた。

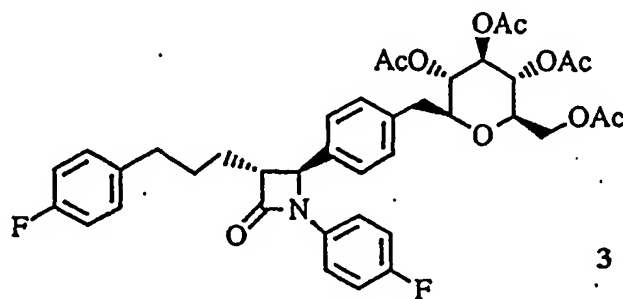
Mass (ESI)  $m/z$  : 554 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) : 3376, 1737, 1503, 1218  $\text{cm}^{-1}$

$$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD): 1.82}\sim\text{1.98(m, 4H), 2.65}\sim\text{2.78(m, 3H), 3.09}\sim\text{3.39(m, 7H), 3.64(dd, J=5.4, 12.2Hz), 3.77}\sim\text{3.81(m, 1H), 4.94}\sim\text{4.98(m, 1H), 6.98}\sim\text{7.05(m, 4H), 7.18}\sim\text{7.22(m, 2H), 7.30}\sim\text{7.33(m, 4H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H)}$$

## 实施例 2

4 - (4 - {[(5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) - ベルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル) (4 S\*, 3 S\*) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (3))



化合物 2 (600 mg) の塩化メチレン (11.0 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N (0.77 mL)、無水酢酸 (0.49 mL)、DMAP (触媒量) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、化合物 (3) を 600 mg (収率 77%) にて得た。

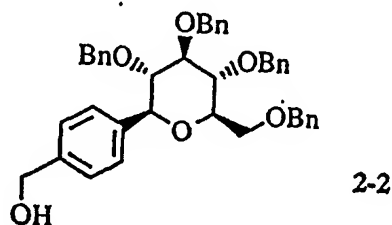
Mass (ESI) m/z : 722 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) : 1749, 1506, 1380, 1221, 1029 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.82~1.84(m, 4H), 1.93(s, 3H), 1.97(s, 1.5H), 1.98(s, 1.5H), 1.99(s, 1.5H), 2.00(s, 1.5H), 2.02(s, 3H), 2.61~2.64(m, 2H), 2.79~2.82(m, 2H), 3.07~3.08(m, 1H), 3.56~3.69(m, 2H), 4.02~4.23(m, 2H), 4.58(d, J=2.4Hz), 4.89~4.95(m, 1H), 5.03(t, J=9.3Hz), 5.17(t, J=9.3Hz), 6.90~7.007(m, 4H), 7.08~7.12(m, 2H), 7.18~7.24(m, 6H)

参考例 2 : 化合物 (2-2) の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) ベンジルアルコール (化合物 (2-2))



p-(tert-ブチルジフェニルシロキシルメチル)-プロモベンゼン (6.66 g) に -78 °C で nBuLi (10 mL, 1.57 M ヘキサン溶液) を作用して生じる化合物 (XI) を -78 °C でテ

トラベンジルグルクロノラクトン (I) (7.31 g) に滴下した。  
2 時間攪拌後、有機層を酢酸エチルエステルで抽出し、飽和食塩水で洗淨し、芒硝で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を次の反応に用いた。

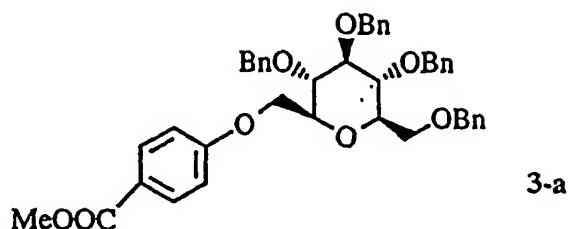
得られた化合物を塩化メチレン (26 mL) に溶解し、 $-50^{\circ}\text{C}$  で  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.82 mL),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.33 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、1 時間攪拌後、有機層をジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗淨し、芒硝で乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) で精製し、化合物 (2-2) 1.48 mg (収率 15%) を得た。

IR (KBr) : 3388, 1452, 1362, 1210, 1068, 1026  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.49~3.81 (m, 4H), 4.04~4.96 (m, 13H), 6.92~6.95 (m, 2H), 7.09~7.76 (m, 2H)

参考例 3-a : 化合物 (3-a) の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシル) メトキシ安息香酸メチルエステル (化合物 (3-a))



化合物 (3-1) (555 mg)、メチル-p-ヒドロキシベンゾエート (153 mg)、 $\text{PPh}_3$  (394 mg) の THF (5.0 mL) 溶液に DIAD (0.3 mL) を加え、22 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエス

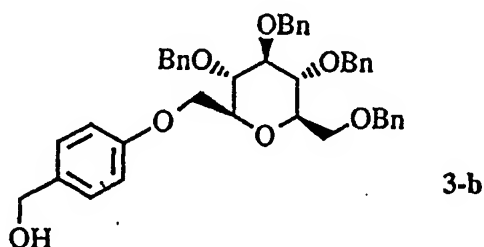
テル：ヘキサン＝１：３）にて精製し、化合物（３－ａ）を１８０ｍｇ（収率２６％）で得た。

IR (neat) : 1713, 1605, 1434, 1359, 1248, 1164  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.49~3.77(m, 7H), 3.89(s, 3H), 4.07~4.11(m, 1H), 4.19~4.22(m, 1H), 4.51~4.60(m, 4H), 4.82~4.89(m, 2H), 4.94(s, 2H), 6.87(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.15~7.36(m, 20H), 7.96(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

参考例 ３－ｂ：化合物（３－ｂ）の合成

４－（２，３，４，６－テトラ－*o*－ベンジル－ $\beta$ －*D*－グルコピラノシル）メトキシベンジルアルコール（化合物（３－ｂ））



$\text{LiAlH}_4$ （１０ｍｇ）のエーテル（５ｍＬ）溶液に、化合物（３－ａ）（１８０ｍｇ）のエーテル（５ｍＬ）溶液を０℃にて加えた。室温にて１５分間攪拌した後、水（２．０ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加えた。セライトろ過後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝１：１）にて精製し、化合物（３－ｂ）を１６０ｍｇ（収率９３％）で得た。

Mass (ESI)  $m/z$  : 684 ( $\text{M}+\text{H}+\text{Na}$ ) $^+$

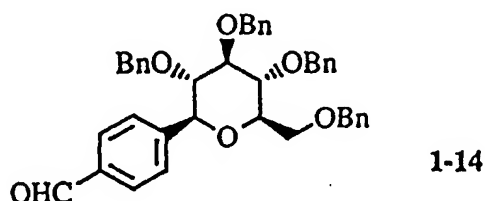
IR (neat) : 3442  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.56(s, 1H), 3.49~3.53(m, 1H), 3.60~3.77(m, 6H), 4.08~4.12(m, 1H), 4.20~4.23(m, 1H), 4.52~4.61(m, 6H), 4.85(ABq,  $J=$

11.2Hz、2H)、4.93(s、2H)、6.88(d、J=8.8Hz、2H)、7.15~7.36(m、22H)

参考例 3-c : 化合物 (1-14) の合成

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) ベンズアルデヒド (化合物 (1-14))



(I) [4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) トルエン 0.3 g の四塩化炭素 3 mL 溶液に、NBS 0.9 g とベンゾイルパーオキシド 0.05 g を加え、2 時間加熱還流させた。反応液を冷却し、ジエチルエーテル 30 mL を加え、結晶をろ別し、3 液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : ヘキサン = 1 : 8) にて精製した。

(II) (I) より得られたプロモ体 (224 mg) の DMSO (3 mL) 溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (45 mg) を加え、室温にて 1 時間、100 °C にて 4 時間攪拌した、反応液を酢酸エチルエステル (30 mL) にて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去すると、化合物 (1-14) を褐色の油状物質として収率 26 % (2 工程) で得た。

Mass (m/e) : 436 (M<sup>+</sup>)、394、307、273、245、214、163、135、105、77、51 (BP)

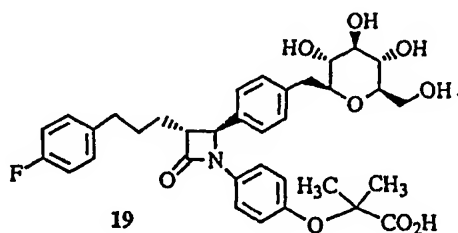
IR (neat) : 2914、1641、1437、1257、1017、954、708 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 1.96、1.97、2.06 (12H、each, s)、3.75-5.4

0(7H, m)、7.96、8.02(4H, ABq)、10.06(1H, s)

### 実施例 3

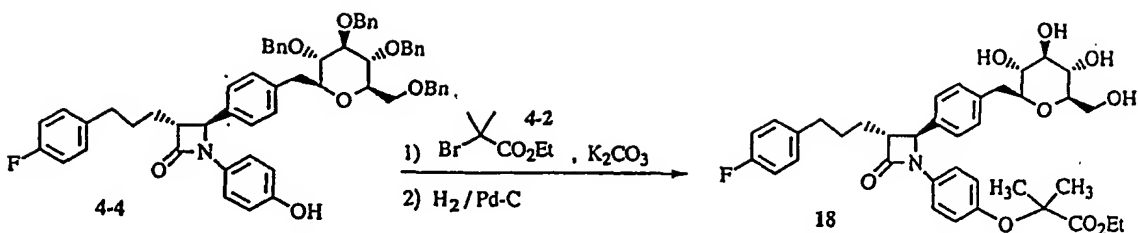
2 - (4 - [4 - {(5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - ベルヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル} . メチル} フェニル) (4 S\*, 3 R\*) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 2 - オキサアゼチジニル) フェノキシ - 2 - メチルプロパノイックアシッド (化合物 19)



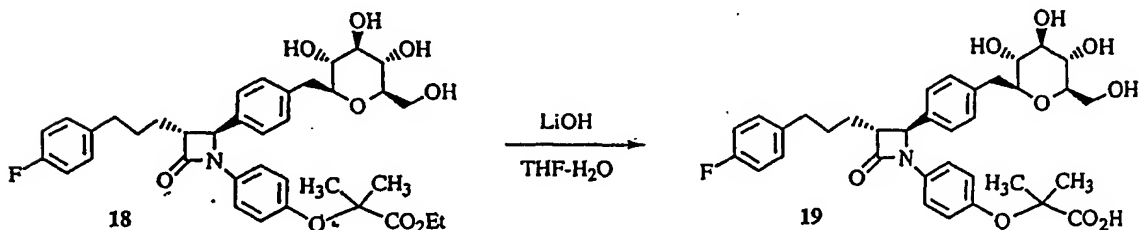
(I) 化合物 (4 - 4) (3.19 g) のアセトン (22.0 mL) 溶液に、2 - ブロモイソ酪酸エチル (0.77 mL)、炭酸カリウム (0.97 g) を加え、40 時間加熱還流した。室温まで放冷後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酪酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて精製した。

(II) (I) で得られた化合物 (2.93 g) をエタノール・テトラヒドロフラン混合液 (1 : 1, 40 mL) に溶解した。10% Pd - C (0.3 g) を加え、水素気流下室温にて 3 時間攪拌した。セライトろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、化合物 18 を (1.21 g, 51.8% (2 工程)) にて得る。





化合物 18 (400 mg) のテトラヒドロフラン-水混合液 (5 : 1, 3 mL) に水酸化リチウム (50 mg) を加え、室温で 8 時間、攪拌した。pH を約 3 とした後、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝乾燥した。有機溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) にて精製すると、化合物 (19) を 377 mg (収率 51.0 % (3 工程)) にて得る。



Mass (ESI)  $m/z$  : 636 (M-H)<sup>-</sup>

IR (KBr) : 3400, 1722, 1503  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.53 (s, 6H), 1.81~1.95 (m, 4H), 2.65~2.68 (m, 2H), 2.72~2.78 (m, 1H), 3.09~3.41 (m, 7H), 3.62~3.66 (m, 1H), 3.77~3.82 (m, 1H), 4.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.97~7.02 (m, 2H), 7.18~7.22 (m, 4H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H)

#### 実施例 4

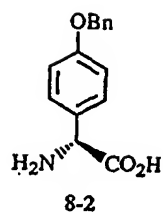
6 - [(4 - {(2 S\*, 3 S\*) - 1 - (4 - フルオロフェニル)}

17

Mass (ESI) m/z : 566 (M-H)-

$$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD): 1.82}\sim\text{1.97(m, 4H), 2.65}\sim\text{2.68(m, 2H), 2.71}\sim\text{2.79(m, 1H), 3.12}\sim\text{3.24(m, 3H), 3.34}\sim\text{3.52(m, 3H), 3.62}\sim\text{3.68(m, 1H), 4.84(d, J=2.0Hz, 1H), 6.98}\sim\text{7.05(m, 4H), 7.18}\sim\text{7.21(m, 2H), 7.29}\sim\text{7.37(m, 6H)}$$

D-p-ベンジルオキシフェニルグリシン (化合物 (8-2))



D-p-ヒドロキシフェニルグリシン (8-1) 16.7 g の 2 N-NaOH 水溶液 50 mL 溶液に  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (12.5 g) の水 100 mL 水溶液を加え、60 °C で 1 時間攪拌する。反応液を室温まで冷やし、2 N-NaOH 水溶液 50 mL、メタノール 50 mL、ベンジルプロマイド 13.0 mL を加え、室温で 20 時間攪拌する。析出物をろ取り、水、アセトンにて洗浄した後、1 N-HCl 水溶液 300 mL に加え、室温で 1 時間攪拌する。析出物をろ取り、水、アセトンにて洗浄し、乾燥すると化合物 (8-2) を 13.18 g (収率 51.3%) で得る。

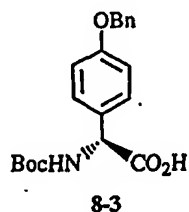
Mass  $m/z$  : 212 ( $M-45$ )<sup>+</sup>, 122, 91 (base), 65

IR (KBr) : 3022, 1587, 1509, 1389, 1248, 1008  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.07 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34~7.48 (m, 5H), 7.45 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H)

参考例 4-b : 化合物 (8-3) の合成

D-p-ベンジルオキシフェニル-N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (化合物 (8-3))



化合物 (8-2) 12.53 g の THF-水 (140 mL) 懸濁液

に氷冷下トリエチルアミン (16.4 mL)、(Boc)<sub>2</sub>O (13.5 mL) を加え室温で4時間攪拌する。THFを減圧留去し、残留水層を10%クエン酸水溶液にてpH 4にする。酢酸エチルエステル (100 mL × 3) 抽出し、抽出液を水 (100 mL × 3) 飽和食塩水 (100 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、化合物 (8-3) を17.4 g (定量的) で得た。

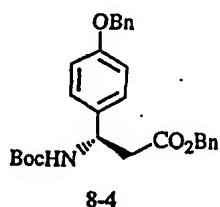
Mass m/z : 357 (M<sup>+</sup>), 331, 301, 283, 256, 212, 148, 120, 91 (base)

IR (KBr) : 3298, 2968, 1791, 1656, 1608, 1506, 1452, 1392, 1242, 1161 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (s, 9H), 5.05 (bs, 3H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32~7.41 (m, 8H)

参考例 4-c : 化合物 (8-4) の合成

(3S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 (8-4))



化合物 (8-3) 14.4 g の THF (80 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (5.9 mL)、イソブチルクロロホルメート (5.8 mL) を加え、40 分間攪拌した後 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O (N, N-ジメチルニトロソウレア (30 g)、Et<sub>2</sub>O (100 mL)、40% KOH 水溶液 (100 mL) より調製) を加え、1.5 時間攪拌する。AcOH にて過剰のジアソメタンを分解した後、エーテル (100 mL)

L)、水 (100 mL) を加え全てを溶解した後、エーテル層と分液し飽和重曹水 (100 mL × 2)、飽和食塩水 (100 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣を THF : 水 (80 mL : 15 mL) 溶液とした後、シルバーベンゾエート 0.93 g のトリエチルアミン 8.3 mL 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液をエーテル (100 mL) にて希釈し、10% HCl 水溶液 (50 mL × 2)、水 (100 mL × 4)、飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル (80 mL) 溶液とした後 DBU 7.0 mL、ベンジルブロマイド 5.7 mL を加え、室温で 4 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルエステル (100 mL) に希釈し 10% クエン酸水溶液 (50 mL × 2)、飽和重曹水 (100 mL × 1)、飽和食塩水 (100 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製すると化合物 (8-4) を 10.35 g (収率 55.7%) で得る。

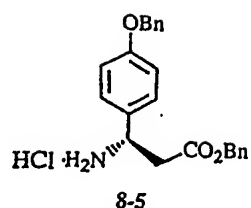
Mass  $m/z$  : 461( $M^+$ ), 404, 360, 314, 270, 212, 180, 121, 91, 57(base)

IR (KBr) : 3394, 2956, 1731, 1689, 1500, 1290, 1224, 1149  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.51(s, 9H), 2.89~3.12(m, 2H), 5.10(s, 4H), 5.09~5.13(m, 1H), 6.99(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.30~7.54(m, 12H)

参考例 4-d : 化合物 (8-5) の合成

(3S)-3-アミノ-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]  
プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (化合物 (8-5))



化合物 (8-4) (3.00 g) の酢酸エチルエステル (30 mL) 溶液に 17% 塩酸-エタノール溶液 10 mL を加え、3 時間攪拌する。反応液を留去し、残渣に (酢酸エチルエステル : n-ヘキサン = 1 : 4) を加え、結晶化後、ろ取、乾燥すると化合物 (8-5) を 2.46 g (収率 95.2%) で得る。

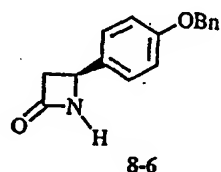
Mass  $m/z$  : 361 ( $M-36.5$ )<sup>+</sup>, 344, 270, 147, 121, 91 (base), 65

IR (KBr) : 3016, 2908, 1725, 1581, 1512, 1299, 1245, 1185  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.05 (dd,  $J=6.4\text{Hz}$ , 18.3Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J=6.4\text{Hz}$ , 16.8Hz, 1H), 4.64~4.65 (m, 1H), 4.94~5.03 (m, 4H), 6.89 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.15~7.41 (m, 12H), 8.77~8.78 (m, 3H)

参考例 4-e : 化合物 (8-6) の合成

(4S)-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アゼチジン-2-オン (化合物 (8-6))



化合物 (8-5) (6.48 g) の酢酸エチルエステル懸濁液に水 (15 mL) を加え、1 M- $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液にてアルカリ性にする。酢酸エチルエステル (30 mL × 2) 抽出し、抽出液を飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒

を留去し、残渣をベンゼン 60 mL 溶液とし、トリエチルアミン 3.6 mL、トリメチルシリルクロライド 2.7 mL を加え、室温で 14 時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を留去後、残渣をエーテル 65 mL 溶液とし、氷冷下 2 M-tert-ブチルマグネシウムクロライド-エーテル溶液 10.7 mL を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニア水溶液 (50 mL)、酢酸エチルエステル (50 mL)、10% HCl 水溶液 (50 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌する。有機層を分液し、水層を更に酢酸エチルエステル (50 mL × 1) 抽出する。合わせた有機層を水 (50 mL × 1)、飽和重曹水 (50 mL × 1)、飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 10 : 1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチルエステル : ヘキサンにて洗浄後、乾燥すると化合物 (8-6) を 2.50 g (収率 60.7%) で得る。

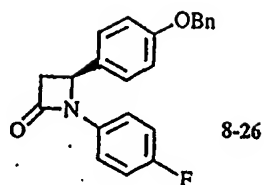
Mass m/z : 253 ( $M^+$ ), 162, 91 (base), 65

IR (KBr) : 3184, 1749, 1698, 1540, 1410, 1248, 1100  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.84~2.88 (ddd,  $J=1.0\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 15.1\text{Hz}$ , 1H), 3.39~3.44 (ddd,  $J=2.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 14.8\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (dd,  $J=4.9\text{Hz}, 14.9\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (s, 2H), 6.09 (bs, 1H), 6.97 (dd,  $J=2.9\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.28~7.44 (m, 7H)

参考例 4-f : 化合物 (8-26) の合成

(4S)-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン (化合物 (8-26))



化合物 (8-6) (1.00 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.8 mL) 4-フルオロフェニルボロニックアシッド (1.11 g)、銅 (II) アセテート 0.75 g を加え、48 時間還流する。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレンを留去する。残渣を酢酸エチルエステル (50 mL)、水 (50 mL) に溶解し、酢酸エチルエステル層を分液する。水層を更に酢酸エチルエステル (50 mL × 3) 抽出し、合わせた酢酸エチルエステル層を水 (50 mL かける 1)、10% HCl 水溶液 (50 mL)、飽和重曹水 (50 mL × 1)、飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン : エーテル = 12 : 1) にて精製し、得られた残渣を酢酸エチルエステル : ヘキサンにて洗浄後、乾燥して上記化合物 (8-26) を 1.06 g (収率 77.3%) で得る。

Mass  $m/z$  : 347 ( $M^+$ ), 256, 210, 137, 91 (base), 65

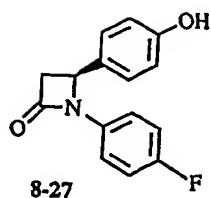
IR (KBr) : 1731, 1620, 1506, 1380, 1242  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.93 (dd,  $J=3.0\text{Hz}, 15.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.52 (dd,  $J=5.4\text{Hz}, 15.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.93 (dd,  $J=2.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.05 (s, 2H), 6.90~6.99 (m, 4H), 7.24~7.43 (m, 9H)

参考例 4-g : 化合物 (8-27) の合成

(4S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 2 - オン (化合物 (8-27))





化合物 (8-26) (2.00 g) の酢酸エチルエステル-メタノール (50 mL) 溶液に 5% パラジウム-炭素 0.20 g を加え  $H_2$  ガス雰囲気下、室温で 9 時間攪拌する。反応液をセライトろ過しろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 10 : 1) にて精製すると化合物 (8-27) を 1.36 g (収率 91.9%) で得る。

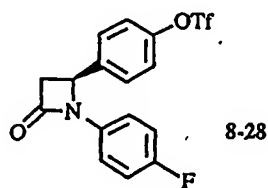
Mass  $m/z$  : 257 ( $M^+$ ), 214, 120 (base), 91, 58

IR (KBr) : 3106, 1707, 1620, 1503, 1453, 1383, 1257, 1218  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) : 2.93 (dd,  $J=2.4Hz, 15.7Hz, 1H$ ), 3.53 (dd,  $J=5.9Hz, 15.2Hz, 1H$ ), 4.94 (dd,  $J=2.9Hz, 5.4Hz, 1H$ ), 5.22 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=8.3Hz, 2H$ ), 6.93 (s,  $J=8.8Hz, 2H$ ), 7.23~7.27 (m, 4H)

参考例 4-h : 化合物 (8-28) の合成

4-[(2S)-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]フェニルトリフルオロメタンシルホネート (化合物 (8-28))



化合物(8-27)(0.35g)の塩化メチレン10mL懸濁液に氷冷下ピリジン0.12mL、無水トリフルオロメタンスルホン酸0.26mLを加え、1時間攪拌する。反応液を氷水(20mL)に注ぎ酢酸エチルエステル(30mL×2)抽出し、抽出液を10%HCl水溶液(20mL×1)、飽和重曹水(40mL×1)、飽和食塩水(30mL×1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:3)にて精製すると、目的化合物(化合物8-28)を0.48g(収率90.7%)で得る。

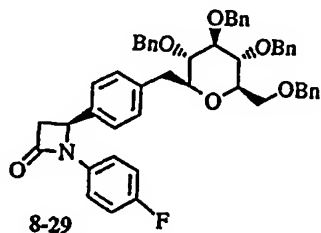
Mass m/z : 389 (M<sup>+</sup>), 347, 252, 214, 186, 137, 119(base), 69

IR (KBr) : 1734, 1509, 1416, 1383, 1248, 1212, 1131, 900 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.94(dd, J=2.5Hz, 15.2Hz, 1H), 3.16(dd, J=5.9Hz, 15.2Hz, 1H), 5.04(dd, J=2.5Hz, 5.4Hz, 1H), 6.98(t, J=8.8Hz, 2H), 7.21~7.25(m, 2H), 7.31(dd, J=2.0Hz, 6.8Hz, 2H), 7.45(dd, J=2.2Hz, 6.8Hz, 2H)

参考例4-i : 化合物(8-29)の合成

(4S)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3,4,5-トリベンジルオキシ)ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル}メチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン(化合物(8-29))



化合物 (8-28) (0.32 g) の THF 4.1 mL 溶液に 0.5 M-9-BBN/THF (3 mL) 溶液を加え、6 時間還流する。反応液を室温まで冷やし 3 M-K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液 (0.6 mL)、THF 4.7 mL、参考例 4-h で得られた化合物 0.22 g、PdCl<sub>2</sub>(dppf) 0.042 g を加え、50 °C で 16 時間攪拌する。反応液に水 (30 mL)、酢酸エチルエステル (30 mL) を加え、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルエステル (30 mL × 2) 抽出する。抽出液を水 (30 mL × 2)、飽和食塩水 (30 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : n-ヘキサン = 1 : 4) にて精製すると、化合物 (8-29) を 0.209 g (収率 45.4%) で得る。

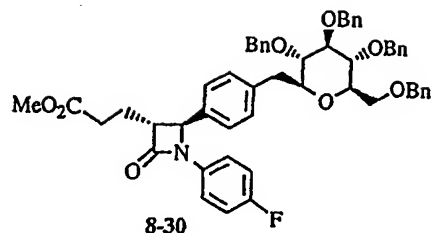
Mass (ESI) m/z : 800 (M+Na(23))<sup>+</sup>

IR (KBr) : 2896, 1746, 1509, 1377, 1095, 1068, 750 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.69~2.75 (dd, J=7.8Hz, 14.7Hz, 1H), 2.89 (dd, J=2.5Hz, 15.1Hz, 1H), 3.12 (dd, J=1.5Hz, 14.2Hz, 1H), 3.30~3.37 (m, 2H), 3.46~3.53 (m, 2H), 3.59~3.74 (m, 8H), 4.45~4.64 (m, 4H), 4.81~4.94 (m, 5H), 6.90 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.19~7.35 (m, 26H)

参考例 4-j : 化合物 (8-30) の合成

3 - {(4S, 3R) - 4 - [4 - ({2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - 3, 4, 5 - トリベンジルオキシ) ヘルヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} メチル) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) オキソアゼチジン - 3 - イル} プロピオン酸メチルエステル (化合物 (8-30))



2 M-LDA / ヘプタン-THF (1.3 mL) を THF 3 mL に希釈し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で化合物 (8-29) 1.00 g の THF (1.5 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した後メチルアクリレート 0.132 g の THF (2 mL) 溶液を加え、0.5 時間攪拌しする。反応液に飽和塩化アンモニア水 (30 mL) を加え、室温に戻し、酢酸エチルエステル (60 mL  $\times$  2) 抽出する。抽出液を飽和食塩水 (50 mL  $\times$  1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : n-ヘキサン = 1 : 4) にて精製すると、化合物 (8-30) を 0.793 g (収率 71.8 %) で得た。

Mass (ESI)  $m/z$  : 864 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

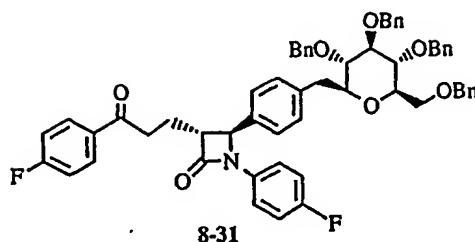
IR (KBr) : 2854, 1740, 1509, 1452, 1362, 1215, 1140, 1098  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.19~2.23 (m, 2H), 2.47~2.59 (m, 2H), 2.72 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 14.6Hz, 1H), 3.04~3.13 (m, 2H), 3.30~3.37 (m, 2H), 3.42~3.48 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61~3.74 (m, 4H), 4.47~4.63 (m, 5H), 4.81~4.94 (m, 4H), 6.90 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.15~7.35 (m, 26H)

参考例 4-k : 化合物 (8-31) の合成

(4S, 3R) - 4 - [ 4 - { (2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 6 - (ベンジルオキシ) メチル } - 3, 4, 5 - トリベンジルオキシ) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル } メチル) フェニル ] - 1

- (4-フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル)  
 - 3 - オキソプロピル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (8 - 3  
 1))



化合物 (8-30) 1.75 g の  $\text{THF}-\text{MeOH}$  (20 mL) 溶液に水 5 mL、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.084 g) を加え、室温で 4 時間攪拌する。10%  $\text{HCl}$  水溶液にて酸性にし、酢酸エチルエステル (30 mL  $\times$  3) にて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をショートパスシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、極性物を除く。得られた残渣はそのまま次の反応に用いた。

残渣の塩化メチレン（8.4 mL）溶液に2 M-オキザリルクロライドの塩化メチレン溶液（0.84 mL）を加え、室温、16時間攪拌した後、溶媒を留去し、クルードの酸クロライドを得る。

マグネシウム (0.084 g) の THF (1 mL) 懸濁液にヨウ素 1 片加え、少し還流する程度に調整し、4-ブロモフルオロベンゼン (0.47 g) の THF (8 mL) 溶液を加え、30 分間還流する。塩化亜鉛を減圧下、外温 100℃で2時間乾燥、0.368 g の THF (8 mL) 懸濁液に氷冷下、先程調整したグリニャール試薬の THF 溶液を加え、室温で1時間攪拌する。そこへ10℃でPd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.068 g) を加え、5分攪拌した後酸クロライドの THF (7 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌する。反応液に10% HCl

1 水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出し、抽出液を水 (50 mL × 2)、飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : n-ヘキサン = 1 : 5) にて精製すると、化合物 (8-31) を 0.910 g (収率 73.7%) で得た。

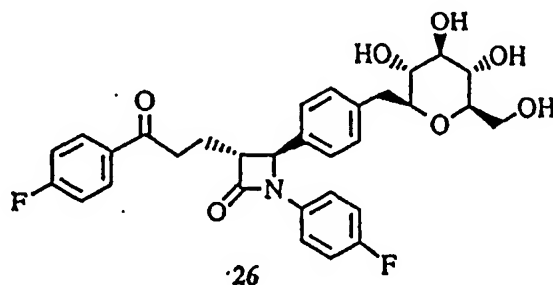
Mass (ESI)  $m/z$  : 551 ( $M+Na(23)+1$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) : 2920, 1746, 1690, 1610, 1310, 1280, 1240, 1100  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ) : 2.23~2.42(m, 2H), 2.72(dd,  $J=8.8Hz$ , 14.7Hz, 1H), 3.09~3.74(m, 11H), 4.46~4.63(m, 4H), 4.66(d,  $J=2.5Hz$ , 1H), 4.81~4.94(m, 4H), 6.91(t,  $J=8.8Hz$ , 2H), 7.11(t,  $J=8.3Hz$ , 2H), 7.33~7.89(m, 26H), 7.96~8.00(m, 2H)

#### 実施例 5

(4S, 3R) - 4 - (4 - {(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシー - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} メチル) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (26))



化合物 (8-31) (0.27 g) の塩化メチレン (5.4 mL)

溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  で  $1\text{ M-BBr}_3$  / 塩化メチレン溶液 ( $1.8\text{ mL}$ ) を加え、1 時間攪拌する。反応液を氷水 ( $30\text{ mL}$ ) に注ぎ、クロロホルム ( $30\text{ mL} \times 3$ ) 抽出する。抽出液を水 ( $50\text{ mL} \times 1$ )、飽和重曹水 ( $50\text{ mL} \times 1$ )、飽和食塩水 ( $50\text{ mL} \times 1$ ) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール =  $8 : 1$ ) にて精製すると化合物 (26) を  $0.147\text{ g}$  (収率  $89.1\%$ ) で得た。

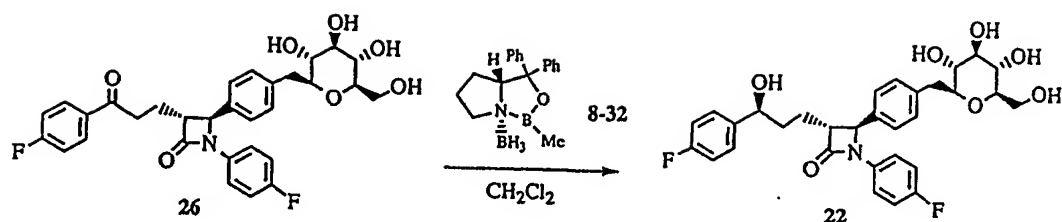
Mass (ESI)  $m/z$  :  $568\text{ (M+1)}^+$

IR (KBr):  $3400, 2902, 1737, 1680, 1596, 1506, 1386, 1224, 1152, 1134, 1086\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $2.28 \sim 2.34(\text{m}, 2\text{H}), 2.74(\text{dd}, J=8.3\text{Hz}, 14.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.09 \sim 3.39(\text{m}, 10\text{H}), 3.64(\text{dd}, J=5.3\text{Hz}, 11.7\text{Hz}, 1\text{H}), 3.78(\text{dd}, J=2.4\text{Hz}, 11.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.95(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.01 \sim 7.05(\text{m}, 2\text{H}), 7.22 \sim 7.26(\text{m}, 2\text{H}), 7.27 \sim 7.38(\text{m}, 6\text{H}), 8.06 \sim 8.10(\text{m}, 2\text{H})$

#### 実施例 6

3-[3(S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-(4S, 3R)-4-(4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)ベルヒドロ-2-ピラン-2-イル]メチル}フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-2-オン (化合物 (22))



化合物 (8-32) (0.061 g) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で塩化メチレン (0.6 mL) に溶解した後、化合物 (26) (0.115 g) の塩化メチレン (2.8 mL) 溶液を加え、2 時間攪拌した後、メタノール 2 mL を加え、室温で 1 時間攪拌する。酢酸エチルエステル (30 mL)、10% HCl 水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルエステル (30 mL  $\times$  3) 抽出し、抽出液を水 (30 mL  $\times$  3)、飽和食塩水 (50 mL  $\times$  1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製すると化合物 (22) を 0.089 g (収率 77.1%) で得る。

Mass (ESI)  $m/z$  : 570 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) : 3370, 2902, 1725, 1506, 1389, 1218, 1083, 1011  $\text{cm}^{-1}$

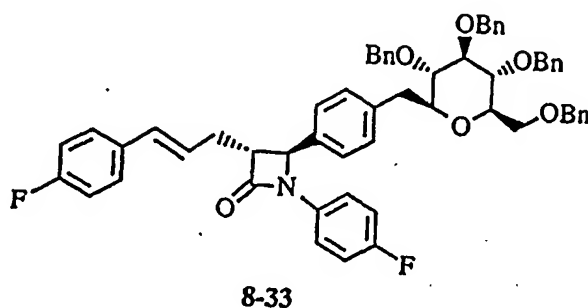
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.88~1.99 (m, 4H), 2.76 (dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 14.2Hz, 1H), 3.09~3.40 (m, 7H), 3.64 (dd,  $J=5.4\text{Hz}$ , 11.5Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 11.7Hz, 1H), 4.65 (dt,  $J=4.8\text{Hz}$ , 6.4Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.00~7.09 (m, 4H), 7.29~7.40 (m, 8H)

#### 実施例 7

化合物 (8-33) の合成



(4S, 3R) - 4 - [4 - {(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 6 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 3, 4, 5 - トリベンジルオキシ) ベルヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(2E) 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - プロベニル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (8 - 33))



2M-LDA/ヘプタン-THF (0.6 mL) を THF (1.5 mL) に希釈し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で化合物 (8-29) 0.336 g の THF 3 mL 溶液に加え、30分攪拌した後、DMPU (1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン) 1.8 mL を加え、更に30分攪拌する。反応液に4 - フルオロシナミルプロマイド 0.111 g の THF 1.5 mL 溶液を加え、30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニア溶液 (30 mL) を加え、室温に戻す。酢酸エチルエステル (50 mL  $\times$  2) 抽出し、抽出液を水 (50 mL  $\times$  3)、飽和食塩水 (50 mL  $\times$  1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : n - ヘキサン = 1 : 5) にて精製すると化合物 (8-33) を 0.253 g (収率 64.4%) で得る。

Mass (ESI) m/z : 934 (M+Na(23))<sup>+</sup>

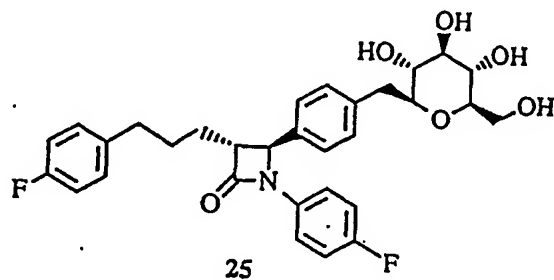
IR (KBr) : 2890, 1746, 1509, 1383, 1359, 1224, 1137, 1098  $\text{cm}^{-1}$

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}: 2.63\sim 2.88(\text{m}, 3\text{H}), 3.12(\text{dd}, J=1.9\text{Hz}, 14.7\text{Hz}, 1\text{H}), 3.20\sim 3.38(\text{m}, 4\text{H}), 3.47\sim 3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.59\sim 3.74(\text{m}, 5\text{H}), 4.45\sim 4.63(\text{m}, 4\text{H}), 4.65(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.81\sim 4.94(\text{m}, 4\text{H}), 6.12(\text{dt}, J=6.8\text{Hz}, 14.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.45(\text{d}, J=14.7\text{Hz}, 1\text{H}), 6.90(\text{t}, J=8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 6.95(\text{t}, J=8.7\text{Hz}, 2\text{H}), 7.14\sim 7.35(\text{m}, 28\text{H})$$

### 实施例 8

化合物 (25) の合成

4 - (4 - {[ (5 S, 2 R, 3 R, 4 R, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベルヒドロ - 2 H - ビラン - 2 - イル] メチル} フェニル) - (4 S, 3 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] アゼチジン - 2 - オン (化合物 (25))



化合物 (8-33) (0.23 g) のメタノール-THF (10 mL) 溶液に 5% バラジウム-炭素 0.115 g を加え、水素ガス雰囲気下室温で 5 時間攪拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) にて精製し、得られた油状物をエーテル/ヘキサンに

て結晶化すると化合物 (25) を 0.113 g (収率 81.1%) で得る。

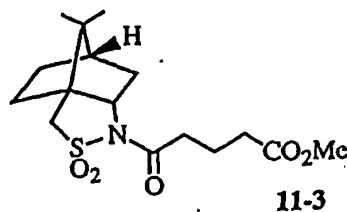
Mass (ESI)  $m/z$  : 554 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) : 3394, 2908, 1737, 1506, 1386, 1218, 1089  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )、: 1.88~1.95(m, 4H)、2.66(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H)、2.75(dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 14.2Hz, 1H)、3.09~3.40(m, 7H)、3.64(dd,  $J=5.8\text{Hz}$ , 11.7Hz, 1H)、3.78(dd,  $J=2.5\text{Hz}$ , 11.7Hz, 1H)、4.91(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)、6.97~7.04(m, 4H)、7.18~7.33(m, 6H)、7.38(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H)

参考例 5-a : 化合物 (11-3) の合成法

5-(4-アザ-10, 10-ジメチル-3-ジオキソ-3-チアトリシクロ[5, 2, 1, 01, 5]デカン-4-イル)-5-オキソペンタン酸メチルエステル (化合物 (11-3))



(R) - (+) 2, 10-カンファースルタム (0.89 g) のトルエン (14 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (0.182 g) を加え室温で 20 分間攪拌した後、メチル-5-クロロ-5-オキソバレレート (0.816 g) を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニア水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出する。抽出液を飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセト

ン=40:1)、(酢酸エチルエステル:n-ヘキサン=1:2)にて精製すると、化合物(11-3)を1.30g(収率91.8%)で得た。

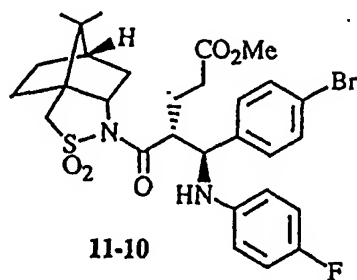
Mass m/z : 343 (M<sup>+</sup>), 312, 279, 129(base), 101

IR (KBr) : 2944, 1720, 1689, 1440, 1413, 1389, 1335, 1215, 1050  $\text{cm}^{-1}$

$$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD)}: 0.97(\text{s}, 3\text{H}), 1.16(\text{s}, 3\text{H}), 1.35 \sim 1.41(\text{m}, 2\text{H}), 1.87 \sim 2.12(\text{m}, 7\text{H}), 2.39(\text{t}, J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 2.78(\text{t}, J=7.4\text{Hz}, 2\text{H}), 3.46(\text{q}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}), 3.67(\text{m}, 3\text{H}), 3.85 \sim 3.88(\text{m}, 1\text{H})$$

参考例 5-b: 化合物 (11-10) の合成法

(4 R) - 4 - {(1 S) (4 - ブロモフェニル [(4 - フルオロフェニル) アミノ] メチル)} - 5 - (4 - アザ - 10, 10 - ジメチル - 3, 3 - ジオキソ - 3 - チアトリシクロ - [5, 2, 1, 0 1, 5] デカン - 4 - イル) - 5 - オキソペンタン酸メチルエステル (化合物 (11 - 10))



TiCl<sub>4</sub> (0.23 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に氷冷下、Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0.2 mL) を加え、15 分間攪拌した後、化合物 (11-3) 0.65 g の塩化メチレン (3.5 mL) 溶液を加え、5 分間攪拌する。そこへジイソプロピルエチルアミン (0.72 mL) を 1 時間攪拌した後、-20 °C に冷却し、(1z) -アザ

－ 2 － （ 4 － ブ ロ モ フ ェ ニ ル ） － 1 － （ 4 － フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ） エ テ  
ン 1. 15 g の 塩 化 メ チ レ ン （ 3 . 5 m L ） 溶 液 を 加 え 、 3 時 間 攪 拌  
す る 。 反 応 液 に 酢 酸 － 塩 化 メ チ レ ン （ 1 m L + 5 m L ） を 加 え 、 室 温  
に 戻 し 、 10 % 塩 酸 水 溶 液 （ 30 m L ） を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル エ ス テ ル  
（ 50 m L × 2 ） 、 抽 出 し 、 抽 出 液 を 水 （ 50 m L × 1 ） 、 飽 和 重 曹 水  
（ 50 m L × 1 ） 、 飽 和 食 塩 水 （ 50 m L × 1 ） に て 洗 浄 し 、 無 水 硫  
酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 す る 。 溶 媒 を 留 去 し 、 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム  
ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー （ ク ロ ロ ホ ル ム ； ア セ ト ン = 50 : 11 ） 、 （ 酢 酸  
エ チ ル エ ス テ ル ： n - ヘ キ サ ン = 1 : 2 ） に て 精 製 し 、 化 合 物 （ 11  
－ 10 ） を 0.708 g （ 収 率 61.1 % ） で 得 た。

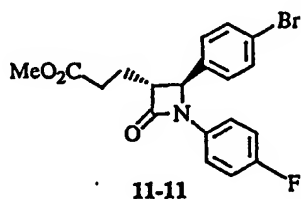
Mass m/z : 622 (M+2)<sup>+</sup>, 620 (M<sup>+</sup>), 343, 278, 200, 135, 95

IR (KBr) : 3376, 2944, 1734, 1683, 1509, 1437, 1269, 1131, 1059, 1008  
cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.95(s, 3H), 0.95(s, 3H), 1.24~1.39(m, 2H), 1.60  
~2.04(m, 5H), 2.28~2.33(m, 2H), 3.45~3.57(m, 3H), 3.62(s, 3H), 3.79  
~3.91(m, 1H), 4.56(t, J=9.3Hz, 1H), 4.95(d, J=10.2Hz, 1H), 6.34~6.38  
(m, 2H), 6.71~6.76(m, 2H), 7.17(d, J=8.3Hz, 2H), 7.41(d, J=8.3Hz, 2H)

参考例 5 - c : 化 合 物 （ 11 - 11 ） の 合 成 法

3 - [ ( 4 S , 3 R ) - 4 - ( 4 - ブ ロ モ フ ェ ニ ル ) - 1 - ( 4 -  
フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - オ キ ソ ア ゼ チ ジ ン - 3 - イ ル ) プ ロ ピ ロ ン  
酸 メ チ ル エ ス テ ル （ 化 合 物 （ 11 - 11 ） ）



化合物 (11-10) 0.52 g のトルエン (10 mL) 溶液に 50 °C で N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド (BSA) 0.41 mL を加え、30 分間攪拌した後、1 M-テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン (0.84 mL) を加え、50 °C で 3 時間攪拌する。反応液を室温まで冷やし、メタノール (1 mL) を加え、5 分間攪拌した後、10 % 塩酸水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルエステル (50 mL × 2) 抽出する。抽出液を水 (50 mL × 1)、飽和重曹水 (50 mL × 1) 飽和食塩水 (50 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、化合物 (11-11) を 0.227 g (収率 66.7 %) で得る。

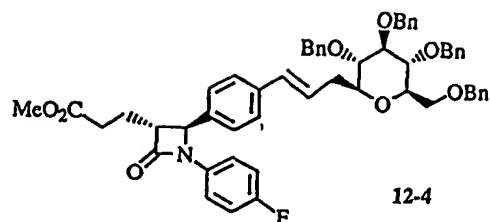
Mass  $m/z$  : 407 ( $M+2$ )<sup>+</sup>, 405 ( $M$ )<sup>+</sup>, 270, 208, 169, 129 (base), 95

IR (KBr) : 2938, 1758, 1503, 1440, 1371, 1233, 1101  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.21~2.56 (m, 2H), 2.49~2.61 (m, 2H), 3.08~3.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.66 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.92~6.97 (m, 2H), 7.18~7.22 (m, 4H), 7.51 (dd,  $J=1.9\text{Hz}, 6.3\text{Hz}$ , 2H)

参考例 6 : 化合物 (12-4) の合成

3 - {(4S, 3R) - 4 - [4 - (3 - {(2S, 5S, 3R, 4R, 6R) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - 3, 4, 5 - (トリベンジルオキシ) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル} - 1 - プロペン) フェニル] - 1 - (4-フルオロフェニル) オキソアゼチジン-3-イル} プロピロン酸メチルエステル (化合物 (12-4))



化合物 (11-11) 575 mg と 3-(2,3,4,6-テトラ-*o*-ベンジル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-1-プロペン 1.2 g をトリエチルアミン (5 mL) に溶解し、Ar 雰囲気下、トリ-*o*-トリルホスフィン (43 mg) と酢酸パラジウム (16 mg) を加えて 100°C にて 13 時間攪拌する。室温に戻し、不溶物をろ別した後、酢酸エチルエステル (50 mL) に希釈し、10% 塩酸、飽和食塩水にて洗浄して、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル : *n*-ヘキサン = 1 : 4) にて精製すると、化合物 (12-4) を 1.1 g (収率 87.0%) で得た。

Mass (ESI)  $m/z$  : 890 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

IR (neat) : 3016, 2896, 1741, 1503, 1371, 1215, 1092, 831, 747  $\text{cm}^{-1}$

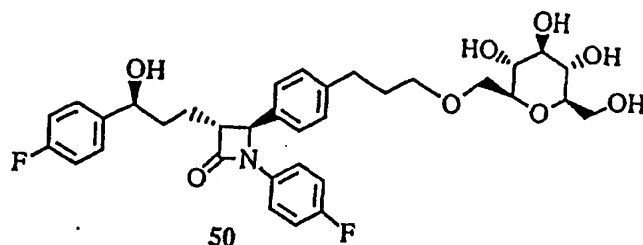
<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.23 (q,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.44-2.60 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 3H), 3.58-3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.54-4.94 (m, 9H), 6.38 (m, 2H), 6.91-7.32 (m, 28H)

得られた化合物は参考例 4-(1), (j), (k) 及び実施例 5, 6, 7, 8 に従って一般式 (I) を得る合成中間体となる。

参考例 7 : 化合物 50 の合成

(4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4

R, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) ベルヒドロ-2H-ピラン-2-イル] メトキシプロピル-3-イル} フェニル-1-(4-フルオロフェニル) アゼチジン-2-オン (化合物50)



水素化ナトリウム 4.5 mg の DMF (1 mL) 懸濁液に氷冷下 2, 3, 4, 6-オ-テトラベンジル-1-デオキシ-β-D-グルコピラノシルメタノール 62 mg の DMF (3 mL) 溶液を加え、20 分間攪拌した後、(4S, 3R) - 4-[4-(3-プロモプロピル)フェニル] - 3-[(3S) - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 2-アゼチジン-2-オン 57 mg の DMF (3 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を氷水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチルエステル (30 mL × 2) 抽出する。抽出液を水 (30 mL × 2)、飽和食塩水 (40 mL × 1) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣を THF (5 mL) - MeOH (5 mL) 溶液とし、5% パラジウム-炭素 50 mg を加え、H<sub>2</sub> ガス雰囲気下、室温で 9 時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) にて精製して化合物 50 を 43 mg (収率 61.2%) で得た。



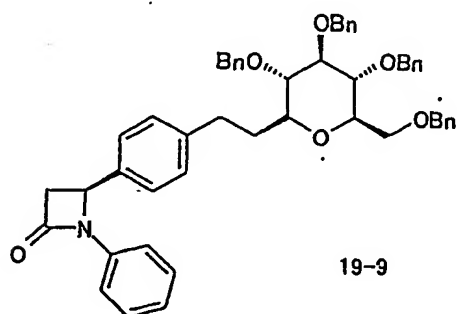
Mass(ESI)m/z: 628(M+1)<sup>+</sup>

IR(KBr): 3388, 2902, 1734, 1509, 1389, 1218, 1080

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): 1.87-1.97(m, 6H), 2.73(t, J=7.4Hz, 2H), 3.10-3.15(m, 1H), 3.12-3.39(m, 5H), 3.52-3.57(m, 2H), 3.53-3.69(m, 2H), 3.78(dd, J=2.0Hz, 10.7Hz, 1H), 3.87(dd, J=1.0Hz, 10.5Hz, 1H), 4.64(bt, 1H), 4.85(d, J=2.5Hz, 1H), 7.00-7.09(m, 4H), 7.27-7.37(m, 6H)

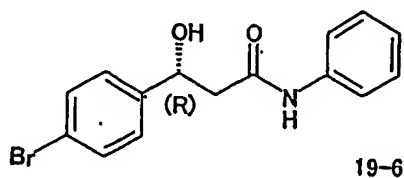
### 実施例 9

(4S)-4-(4-{{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 4, 5-トリベンジルオキシ]ヘルビドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル-フェニル)-1-フェニル-アゼチジン-2-オン (化合物 19-9))



### 参考例 8-a : 化合物 (19-6) の合成

(3R)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-N-フェニルプロパンアミド (化合物 (19-6))



3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-N-フェニルプロパンアミド (950 mg) のエタノール-塩化メチレン溶液 (3:1, 4 mL) に  $\text{RuCl}_2[(S)-\text{BINAP}]$  (ジクロロ[(S)-(-)-2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]ルテニウム(II)) 触媒 (12 mg) を加え、100度5気圧 (水素気流下) にて、触媒的不斉水素化反応させて6時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、濃縮して析出した結晶をろ取り乾燥すると、化合物 (19-6) を 725 mg (収率76%、不斉収率99% e. e.) で得る。

m.p. = 210~212°C

$[\alpha]_D: +33.0$  (C=1.0, THF)

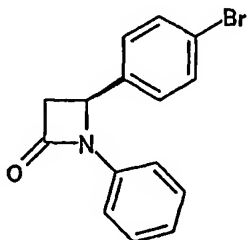
Mass(m/z): 319( $M^+$ ), 183, 157, 135, 93(BP)65

IR(KBr): 3316, 1614, 1599, 1530, 1443, 1368, 1065, 693  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2.69(dd,  $J=4.4\text{Hz}, 14.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.77(dd,  $J=8.8\text{Hz}, 14.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.16(n, 1H), 5.69(d,  $J=4.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.14(t,  $J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.40(d,  $J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.46(d,  $J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.64(d,  $J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.69(d,  $J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}$ )

参考例 8-b: 化合物 (19-7) の合成

(4S)-4-(4-ブロモフェニル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン (化合物 (19-7))



19-7

化合物(19-6)(500mg)のTHF溶液(7mL)に、-78度にてDIAD(ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)(0.67mL)とPPh<sub>3</sub>(479mg)のTHF溶液(3mL)を滴下する。反応液をゆっくり室温まで上昇させた後、更に室温にて4時間攪拌する。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1→2:1)にて精製すると、化合物(19-7)を260mg(収率55.2%)得る。

m.p.=113~115°C

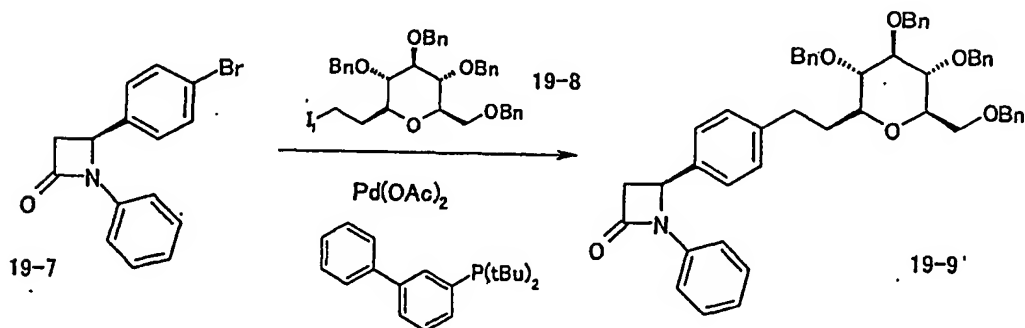
$[\alpha]_D: -146.0$  (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Mass(m/z): 301(M<sup>+</sup>), 260, 184, 103, 77(BP)

IR(KBr): 1728, 1599, 1485, 1377, 1149, 828, 750 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.91(dd, J=2.9Hz, 15.1Hz, 1H); 3.56(dd, J=5.4Hz, 15.1Hz, 1H), 4.98(dd, J=2.4Hz, 5.9Hz, 1H), 7.04-7.52(m, 9H)

化合物(19-9)の合成



Zn(Cu)(106mg)のTHF-HMPA溶液(3:1, 4mL)に化合物(19-8)(1.0g)を加え、3時間加熱還流する。反応液に0度以下で酢酸パラジウム(1.7mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(4.4mg)を加え5分間攪拌した後、化合物(19-7)(223mg)を加える。反応

液を室温まで冷却後、10%塩酸水溶液(50 mL)、酢酸エチルエステル(30 mL)を加えて不溶物をろ過する。ろ液を酢酸エチルエステル(50 mL×2)抽出し、抽出液を水(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル：ヘキサン=1：4)にて精製すると化合物(19-9)を無色結晶として480 mg(収率84.3%)得る。

m.p. = 95~97°C

$[\alpha]_D$ : -61.2 (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

ESI-MS(m/z): 796(M+Na)<sup>+</sup>, 774(M+1)<sup>+</sup>

IR(KBr): 2854, 1749, 1599, 1497, 1452, 1371, 1212, 1068 cm<sup>-1</sup>

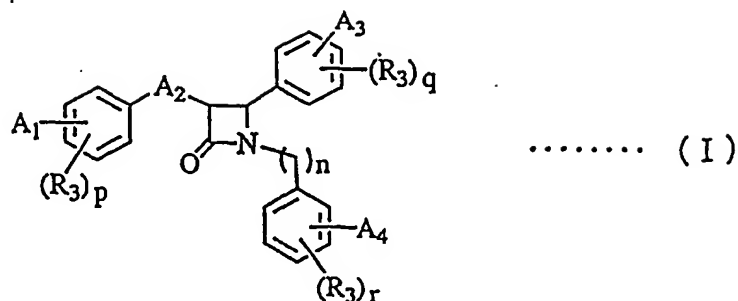
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.71-1.75(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H), 2.63-2.74(m, 1H), 2.81-2.87(m, 1H), 2.94(dd, J=2.4Hz, 15.1Hz, 1H), 3.18-3.22(m, 1H), 3.29(t, J=13.1Hz, 1H), 3.36-3.40(m, 1H), 3.53(dd, J=5.9Hz, 15.1Hz, 1H), 3.59-3.75(m, 4H), 4.55-4.66(m, 4H), 4.80-4.88(m, 4H), 4.96-4.98(m, 1H), 7.02(t, J=6.8Hz, 1H), 7.14-7.37(m, 28H)

#### 産業上の利用可能性

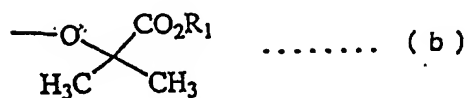
本発明のグルコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定であるC-配糖体を分子内に有する新規なβ-ラクタム化合物は、強力な血清コレステロール低下作用を有し、血清コレステロール低下剤として有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I):

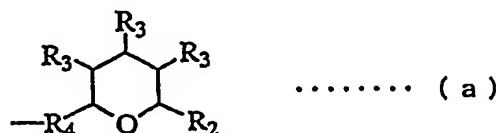


[式中、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式 (b):



(式中、 $R_1$ は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)

で示す基、又は次式 (a):



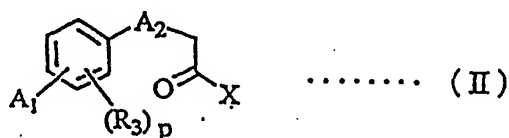
[式中、 $R_2$ は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 $R_3$ は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 $R_4$ は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (但し、 $k$ と $l$ は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。)、また $R_5$ は結合を表し、単結合 $(-)$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は $-CH(OH)-$ である。]で示す基であり、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ のいずれか1つは必ず上記 (a) 式で示す基である。

$A_2$ は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $C_1 \sim C_5$ のカルボニルアルキル鎖である。

$n$ 、 $p$ 、 $q$ 及び $r$ は0、1又は2の整数を表す。]

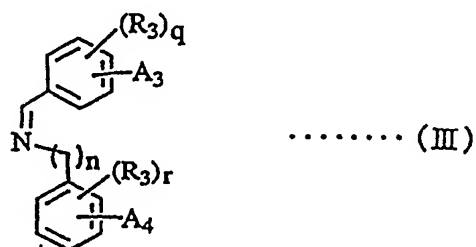
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

2. 一般式 (II):



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $R_3$ 及び $p$ は上記に同じ、 $X$ はハロゲン等の脱離基、もしくは光学活性なスルタム誘導体である。)

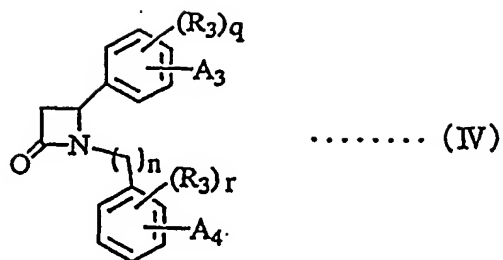
で示される化合物と、一般式 (III):



(式中、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $R_3$ 及び $n$ 、 $q$ 、 $r$ は上記に同じ。)

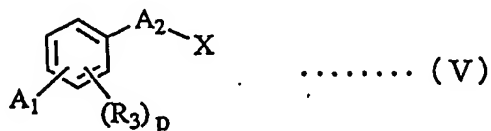
で示される化合物をスタウディングー反応又はマンニッヒ反応させることを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

3. 一般式 (IV):



(式中、 $n$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 及び $R_3$ は上記に同じ。)

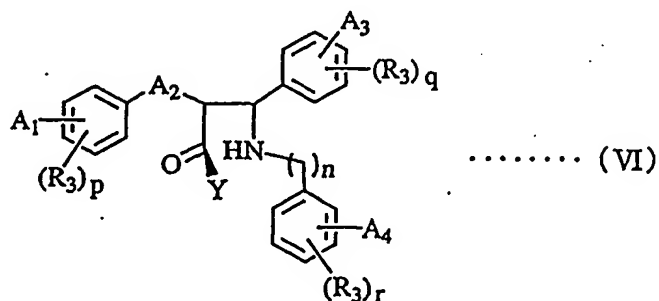
で示される化合物と、一般式 (V) :



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $p$ 、 $X$ 、及び $R_3$ は上記に同じ。)

で示される化合物とを塩基の存在下で反応させることを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

4. 一般式 (VI) :

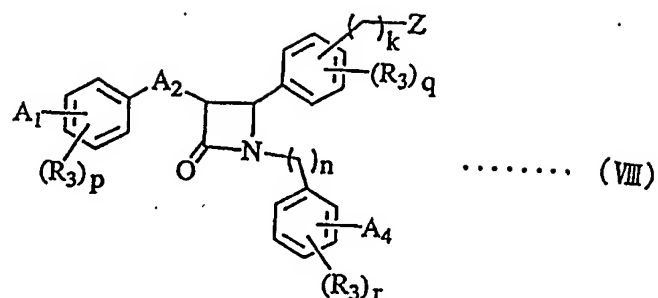


(式中、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 及び $R_3$ は上記に同じ。

$Y$ は光学活性なスルタム誘導体である。)

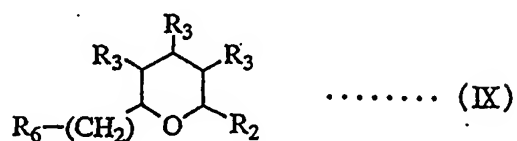
で示される化合物の閉環反応を行うことを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

5. 一般式 (VIII) :



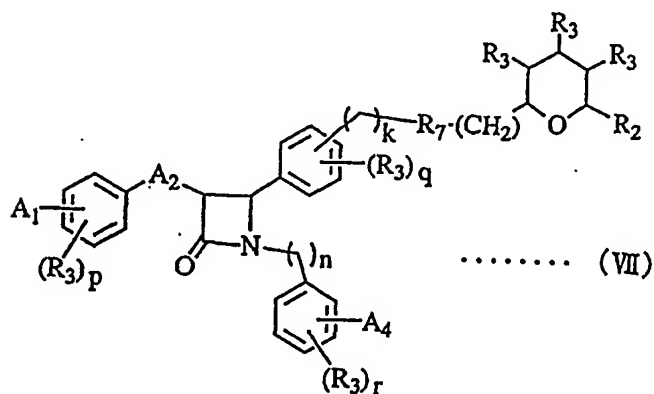
(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_4$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、及び $r$ は上記と同じである。 $Z$ はハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を表し、 $k$ は0又は1～10の整数である。)

で示される化合物と一般式 (IX) :



[式中、 $R_2$ 及び $R_3$ は上記と同じであり、 $R_6$ はハロゲン原子、 $-CH=CH_2$ 又は $-CH_2OH$ を表す。]

で示される化合物とをカップリング反応させることを特徴とする一般式 (VII) :



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_4$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、及び $r$ は上記と同じである。 $R_7$ は単結合(-),  $-CH=HC-$ , 又は $-OCH_2$ である。 $k$



は1以上の整数、 $l$ は0又は1以上の整数であって、 $k + l$ は10以下の整数である。)

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

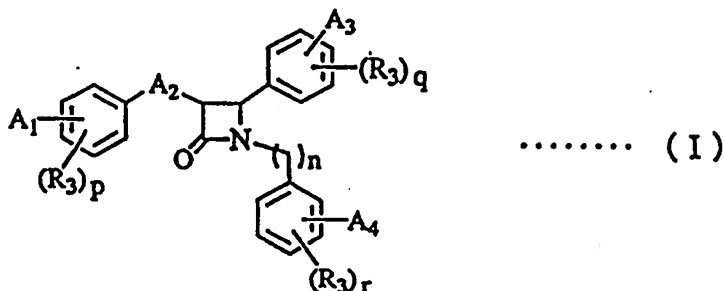
6. 一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有する、血清コレステロール低下剤。

7. 一般式(I)で示される化合物と $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤。

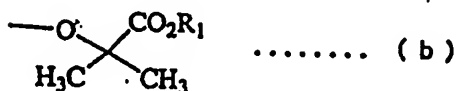
## 補正書の請求の範囲

[2002年7月15日 (15. 07. 02) 国際事務局受理：出願当初の請求の範囲  
1は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

## 1. (補正後) 一般式 (I) :

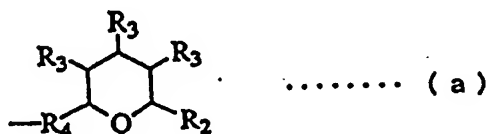


[式中、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式 (b) :



(式中、 $R_1$ は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である。)

で示す基、又は次式 (a) :



[式中、 $R_2$ は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基である。 $R_3$ は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基である。 $R_4$ は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ 基 (但し、 $k$ と $l$ は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。また $R_5$ は結合を表し、単結合 $(-)$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は $-CH(OH)-$ である。) であり、 $R_4$ 基は炭素原子-炭素原子の結合でテトラヒドロピラン環に結合している。] で示す基である。 $A_1$ 、 $A_3$

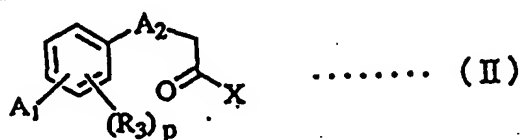
及びA<sub>4</sub>のいずれか1つは必ず上記(a)式で示す基である。

A<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルケニル鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のヒドロキシアルキル鎖又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のカルボニルアルキル鎖である。

n、p、q及びrは0、1又は2の整数を表す。]

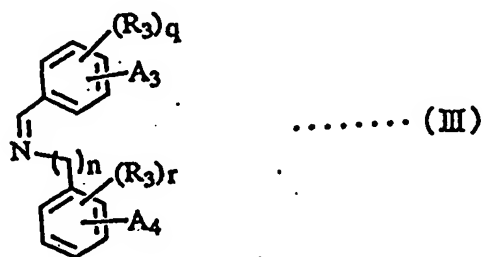
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 2. 一般式 (II):



(式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びpは上記に同じ、Xはハロゲン等の脱離基、もしくは光学活性なスルタム誘導体である。)

で示される化合物と、一般式 (III):



(式中、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、R<sub>3</sub>及びn、q、rは上記に同じ。)

で示される化合物をスタウディンガー反応又はマンニツヒ反応させることを特徴とする一般式 (I) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

## 3. 一般式 (IV):

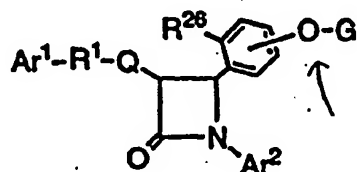
## 条約19条に基づく説明書

1. 請求の範囲第1項の補正によって、 $R_4$ 基がテトラヒドロピラン環に炭素原子-炭素原子の結合によって結合していることを明確にした。すなわち、請求の範囲第1項の化合物は $\beta$ -ラクタム化合物のC-グリコシド(C-配糖体)であることを明確にした。

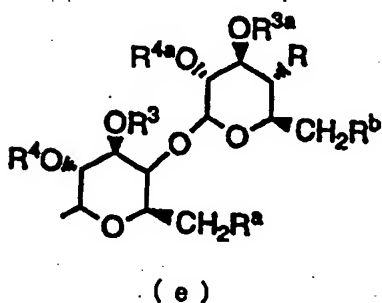
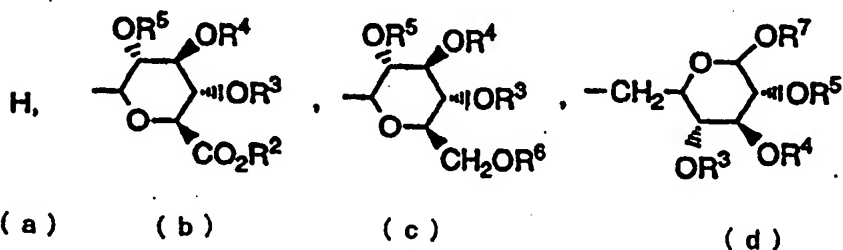
2. 本願請求の範囲第1項の化合物と引用文献WO97/16455のクレーム1記載の化合物との相違を説明する。

(1) 本願請求の範囲第1項の化合物は、 $R_4$ 基がテトラヒドロピラン環に炭素原子-炭素原子結合で結合している。すなわち $\beta$ -ラクタム化合物のC-グリコシド(C-配糖体)である。

一方、引用文献WO97/16455のクレーム1記載の化合物は次のとおりである。



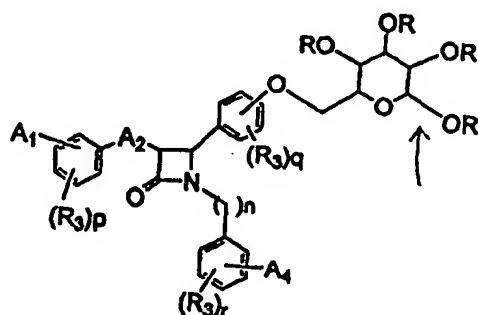
ここにおいてGは、次のとおりである。



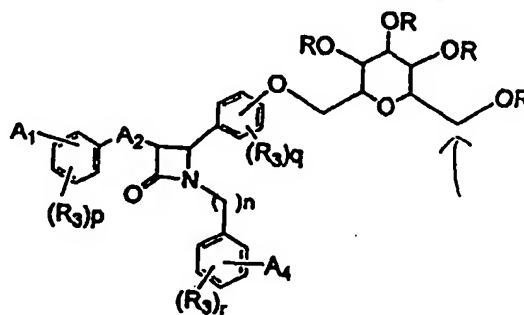
引用文献WO 97/16455のクレーム1記載の化合物は、Gが(b), (c), (e)の基の場合、酸素原子-炭素原子結合(-O-G)で結合している。すなわちβ-ラクタム化合物のO-グリコシド(O-配糖体)である。

この点で両者に相違がある。

(2) また、本願請求の範囲第1項の化合物において、 $R_4$ のk, lが0で、 $R_5$ が $-OCH_2-$ の場合の化合物は、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子は両方共に炭素原子を介して酸素原子に結合している。すなわちβ-ラクタム化合物のC-グリコシド(C-配糖体)である。一方、引用文献WO 97/16455のクレーム1記載のGが(d)基の化合物では、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子の片方が酸素原子に結合している、すなわちβ-ラクタム化合物のO-グリコシド(O-配糖体)になっている。この点において、本願請求の範囲第1項の化合物は、引用文献WO 97/16455のクレーム1記載のGが(d)基の化合物と相違する(次式参照)。



引用文献のGが(d)基  
であるときの化合物



本願発明の化合物

### 3. 上記の各化合物の作用効果の相違を説明する。

(1) β-ラクタム化合物のO-グリコシドは、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子のうちの片方の炭素原子が直接酸素原子に結合した炭素原子-酸素原子結合を有し、グリコシダーゼや塩基などで容易に加水分解されやすい。

これに対して、β-ラクタム化合物のC-グリコシドは、テトラヒドロ

ピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子は、両方の炭素原子が共に直接炭素原子と結合しており、炭素原子-酸素原子の結合は存在しない。そのため、 $\beta$ -ラクタム化合物のC-グリコシドは、グリコシダーゼや塩基などに対して安定である。

上記の両化合物の作用効果の相違は、本願明細書の59頁の「(生物学的安定性試験)」の項に実験データを挙げて説明してある。

(2) 従来のコレステロール吸収阻害作用を有する $\beta$ -ラクタム化合物は体内で吸収されて、より活性が強力なO-グリコシドへと生体内で変換され再度小腸内へ分泌されてより強力な活性を示す。

しかし、前記のとおり、 $\beta$ -ラクタム化合物のO-グリコシドはグリコシダーゼや塩基などで容易に加水分解されやすいため、上記のより活性が強力になった $\beta$ -ラクタム化合物のO-グリコシドは、その作用部位である小腸に存在するグリコシダーゼや塩基などで、すなわち生体内の代謝で容易にO-グリコシドが加水分解されて薬理作用の減弱と持続時間の短縮が予測される。

一方、本願請求の範囲第1項の $\beta$ -ラクタム化合物のC-グリコシドは、グリコシダーゼや塩基などに対して安定であるため、 $\beta$ -ラクタム化合物O-グリコシドが有する薬理作用の減弱と持続時間の短縮の問題点の解消が期待できる。

(3) 以上のとおり、本願請求の範囲第1項の $\beta$ -ラクタム化合物のC-グリコシドは、引用文献WO 97/16455のクレーム1記載の $\beta$ -ラクタム化合物のO-グリコシドに比し、生物学的安定性が優れており、高い薬理効果が期待できる。

4. また、本願請求の範囲第2～5項は、本願請求の範囲第1項の $\beta$ -ラクタム化合物を、基質としてC-グリコシドを用いて合成する合成方法を示したものである。各引用文献には基質にC-グリコシドを用いた合成方法は記載されていないし、示唆もされていない。

(以上)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01481

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 97/16455 A1 (Schering Corp.), 09 May, 1997 (09.05.97), Full text; particularly Claim 1; page 13, lines 14 to 22 & JP 10-512592 A	1, 5, 6 2-4, 7
Y	US 5412092 A (Bristol-Myers Squibb), 02 May, 1995 (02.05.95), Full text; particularly Claims; column 1, line 54 to column 2, line 21 & JP 7-2763 A	2
Y	WO 97/16424 A1 (Schering Corp.), 09 May, 1997 (09.05.97), Full text; particularly Claim 1 & US 5856473 A	3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 May, 2002 (02.05.02)

Date of mailing of the international search report

28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01481

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/08532 A1 (Schering Corp.), 30 March, 1995 (30.03.95), Full text; particularly Claims; page 17, line 26 to page 19, line 14 & JP 8-509989 A	4
Y	EP 76621 A2 (Ajinomoto Co., Ltd.), 13 April, 1983 (13.04.83), Full text; particularly page 1, lines 9 to 24 & JP 58-57360 A	7



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
 REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 97/16455 A1 (SCHERING CORPORATION) 1997.05.09, 全文, 特に請求項1, 第13頁第14-22行 & JP 10-512592 A.	1, 5, 6 2-4, 7
Y	US 5412092 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 1995.05.02, 全文, 特に請求項, 第1欄第54行-第2欄第21行 & JP 7-2763 A	2
Y	WO 97/16424 A1 (SCHERING CORPORATION) 1997.05.09, 全文, 特に請求項1 & US 5856473 A	3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.05.02

国際調査報告の発送日

28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 95/08532 A1(SCHERING CORPORATION)1995.03.30, 全文, 特に請求項, 第17頁第26行-第19頁第14行 & JP 8-509989 A	4
Y	EP 76621 A2(AJINOMOTO CO., INC.)1983.04.13, 全文, 特に第1頁第9-24行 & JP 58-57360 A	7